

PCT

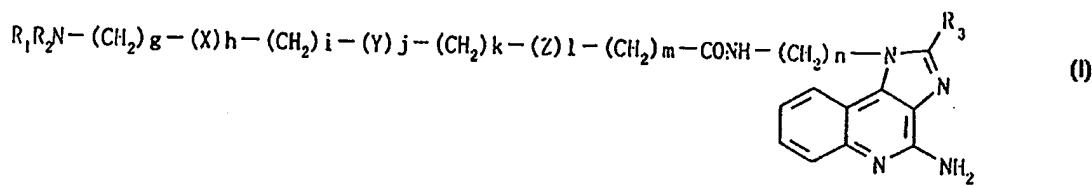
世界知的所有権機関  
国際事務局  
特許協力条約に基づいて公開された国際出願



(51) 国際特許分類6 C07D 471/04, 215/46, A61K 31/435		A1	(11) 国際公開番号 <b>WO98/30562</b>
			(43) 国際公開日 1998年7月16日(16.07.98)
(21) 国際出願番号 PCT/JP98/00005			
(22) 国際出願日 1998年1月6日(06.01.98)			(81) 指定国 JP, US, 欧州特許 (AT, BE, CH, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE).
(30) 優先権データ 特願平9/2375	1997年1月9日(09.01.97)	JP	添付公開書類 国際調査報告書
(71) 出願人 (米国を除くすべての指定国について) テルモ株式会社(TERUMO KABUSHIKI KAISHA)[JP/JP] 〒151 東京都渋谷区幡ヶ谷2丁目44番1号 Tokyo, (JP)			
(72) 発明者 ; および (75) 発明者 / 出願人 (米国についてのみ) 難波亮一(NANBA, Ryouichi)[JP/JP] 飯塚貴夫(HIZUKA, Takao)[JP/JP] 石井竹夫(ISHII, Takeo)[JP/JP] 〒259-01 神奈川県足柄上郡中井町井ノ口1500番地 テルモ株式会社内 Kanagawa, (JP)			

(54) Title: NOVEL AMIDE DERIVATIVES AND INTERMEDIATES FOR THE SYNTHESIS THEREOF

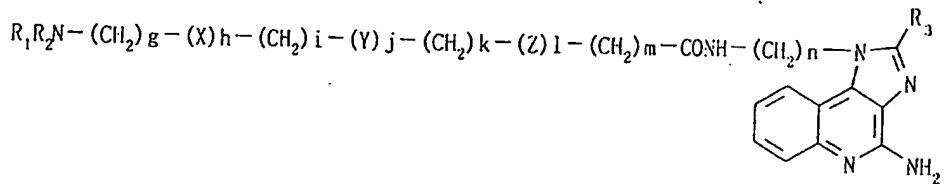
(54) 発明の名称 新規アミド誘導体および合成中間体



## (57) Abstract

Novel compounds which are amide derivatives represented by general formula (I) and medicinal preparations containing the same having an eosinophilic infiltration inhibitory effect based on a potent interferon ( $\alpha$ ,  $\gamma$ )-inducing activity and an excellent percutaneous absorbability and being efficacious in treating allergic inflammatory diseases such as atopic dermatitis, various tumors and viral diseases. In said formula, each symbol has the following meaning:  $R_1$  and  $R_2$ : each lower alkyl, etc.;  $X$  and  $Y$ : independently representing each oxygen, NR<sub>4</sub>, CR<sub>5</sub> etc. (wherein R<sub>4</sub> and R<sub>5</sub> independently represent each hydrogen, an aromatic group, etc.); Z: an aromatic ring or a heterocycle; R<sub>3</sub>: hydrogen, lower alkoxy, etc.; g, i and k: independently representing each an integer of from 0 to 6; h, j and l: independently representing each an integer of 0 or 1; m: an integer of from 0 to 5; and n: an integer of from 2 to 12.

(57) 要約 下記式で示されるアミド誘導体及びそれを含有する医薬製剤によって強力なイ  
ンターフェロン ( $\alpha$ 、 $\gamma$ ) 誘起活性による好酸球浸潤抑制作用と優れた経皮吸收  
性を有し、アトピー性皮膚炎治療などのアレルギー性炎症疾患および各種腫瘍、  
ウイルス性疾患に有効な新規な化合物及びそれを含有する医薬製剤を提供するこ  
とができる。



式中、

$R_1$  と  $R_2$  は低級アルキル基等、

$X$  と  $Y$  は独立して酸素原子、  $NR_4$ 、  $CR_5$  等 ( $R_4$ 、  $R_5$  は独立して水素、  
芳香等)、

$Z$  : 芳香環または複素環、

$R_3$  は水素、 低級アルコキシ基等、

$g$ 、  $i$ 、  $k$  は独立して 0 ~ 6 の整数、

$h$ 、  $i$ 、  $l$  は独立して 0 または 1 の整数、

$m$  は 0 ~ 5 の整数、

$n$  は 2 ~ 12 の整数

をそれぞれ表す。

PCTに基づいて公開される国際出願のパンフレット第一頁に掲載されたPCT加盟国を同定するために使用されるコード (参考情報)

AL	アルバニア	FI	フィンランド	LT	リトアニア	SN	セネガル
AM	アルメニア	FR	フランス	LU	ルクセンブルグ	SZ	スウェーデン
AT	オーストリア	GA	ガボン	LV	ラトヴィア	TD	チャード
AU	オーストラリア	GB	英国	MC	モナコ	TG	トーゴ
AZ	アゼルバイジャン	GE	グルジア	MD	モルドヴァ	TJ	タジキスタン
BA	ボスニア・ヘルツェゴビナ	GH	ガーナ	MG	マダガスカル	TM	トルクメニスタン
BB	バルバドス	GM	ガンビア	MK	マケドニア旧ユーゴスラヴィア共和国	TR	トルコ
BE	ベルギー	GN	ギニア	ML	マリ	TT	トリニダード・トバゴ
BF	ブルキナ・ファソ	GW	ギニア・ビサオ	MN	モンゴル	UA	ウクライナ
BG	ブルガリア	GR	ギリシャ	MR	モーリタニア	UG	ウガンダ
BJ	ベナン	HU	ハンガリー	MW	マラウイ	US	米国
BR	ブラジル	ID	インドネシア	MX	メキシコ	UZ	ウズベキスタン
BY	ベラルーシ	IE	アイルランド	NE	ニジエール	VN	ヴィエトナム
CA	カナダ	IL	イスラエル	NL	オランダ	YU	ユーゴースラヴィア
CF	中央アフリカ	IS	アイスランド	NO	ノールウェー	ZW	ジンバブエ
CG	コンゴー共和国	IT	イタリア	NZ	ニュージーランド		
CH	スイス	JP	日本	PL	ポーランド		
CI	コートジボアール	KE	ケニア	PT	ポルトガル		
CM	カメルーン	KG	キルギス	RO	ルーマニア		
CN	中国	KP	北朝鮮	RU	ロシア		
CU	キューバ	KR	韓国	SD	スウェーデン		
CY	キプロス	KZ	カザフスタン	SE	スウェーデン		
CZ	チェコ	LC	セント・ルシア	SG	シンガポール		
DE	ドイツ	LI	リヒテンシャイン	SI	スロヴェニア		
DK	デンマーク	LK	スリランカ	SK	スロ伐キア		
EE	エストニア	LR	リベリア	SL	シエラ・レオネ		
ES	スペイン	LS	レソト				

## 明 細 書

## 新規アミド誘導体および合成中間体

## 技術分野

本発明化合物は、強力なインターフェロン（ $\alpha$ 、 $\gamma$ ）誘起活性と優れた経皮吸  
5 収性を有し、各種腫瘍、ウイルス性疾患そして特に皮膚好酸球浸潤反応の関与す  
るアトピー性皮膚炎などのアレルギー性皮膚疾患治療剤として有用な新規なアミ  
ド誘導体およびそれを含有する医薬製剤、および合成中間体に関する。

## 背景技術

インターフェロン $\alpha$ 、 $\beta$ は抗腫瘍作用と抗ウイルス作用を有するペプチドであ  
10 り、ヒトに筋肉内注射あるいは皮下注射することによって腎臓癌や多発性骨髓腫  
などの各種腫瘍および慢性活動性C型肝炎などの各種ウイルス性疾患の治療に応  
用されている。一方、インターフェロン $\gamma$ は腫瘍（腎臓癌）に応用されているが、  
強い免疫調節作用を有することからアトピー性皮膚炎などのアレルギー性疾患へ  
の応用の可能性が検討された。

15 効剤アトピー性皮膚炎の治療には、従来より基本的にステロイド剤の外用と抗ヒス  
タミンあるいは抗アレルギー剤の内服が行われており、その他、減感作療法、ア  
レルゲン（ダニ・食物）除去療法、PUVA（ソラレン一長波長紫外線照射）療  
法、細菌ワクチン療法などが試みられている。しかし、いずれも決定的な治療法  
となるものではなく、特にステロイド外用剤は、切れ味は良いが長期連投による  
20 皮膚の萎縮・毛細血管拡張・潮紅・紫斑・易感染性などの副作用が問題となって  
いる。最近、アトピー性皮膚炎治療の方向はステロイドから作用メカニズムが新  
規なサイトカイン療法に向かいつつある（中川秀巳、臨床免疫、27[supple 16] 597  
-602, 1995, 小林祥子ら、臨床免疫、27, [supple 16] 603-609, 1995）。アトピー性皮  
膚炎患者においては、Th1ヘルパー細胞とTh2ヘルパー細胞のバランスの不  
25 均衡すなわちTh2細胞優位の状態にあり、Th2細胞からのインターロイキン

–4やインターロイキン-5などのサイトカインの産性増大の結果、IgE産生や好酸球等の炎症細胞の分化・増殖・浸潤を増強し炎症が惹起されるという説が有力となっている。一般に、感作されたヒトの皮膚に抗原を投与すると投与直後と4～8時間後に最大となり24～48時間持続する皮膚反応が生じる。前者を即時型反応(IgE-肥満細胞が関与)、後者を遅発型アレルギー反応と呼ぶ。特に遅発型反応は喘息を含むアレルギー疾患の病態と密接な関係があると指摘されている。遅発型反応のメカニズムは永らく不明であったが、今日ではIgE-肥満細胞が関与するI型アレルギー反応における時間的に遅れた相、すなわちlate phase reaction of the type I allergyであり、Th2ヘルパー細胞優位による好酸球浸潤が深く関わっていると考えられるようになった(黒沢元博、臨床免疫、27(5), 564-574, 1995)。

Th1ヘルパー細胞とTh2ヘルパー細胞のバランスはインターフェロンによつて調節されており、インターフェロン $\gamma$ はTh0細胞のTh1細胞への分化を促進する。従つて、Th2細胞優位を是正するインターフェロン $\gamma$ がアトピー性皮膚炎の治療に試みられるようになってきた。インターフェロン療法の主流はリコシンビナントなインターフェロン $\gamma$ (Hanifin J. M. : J. Am. Dermatol. 28, 189-197, 1993, Nishioka K. et. al. : J. Dermatol. 22(3), 181-185, 1995)の皮下注射であり、皮膚症状の改善と血中好酸球数の減少が報告されている。インターフェロンは免疫強化作用を有するのでステロイド療法でよく認められる易感染性等の副作用は認められない。しかし、高コストであることに加え別の副作用(発熱、感冒様症状、頭痛)が発現するという点でまだ満足できる薬物とは言えない。これは、アトピー性皮膚炎だけでなくインターフェロン注射剤を抗ウイルス剤や抗腫瘍剤として使用した場合も同じことが言える。

体外から投与するインターフェロンはまだ幾つかの問題を残しているが、低分子合成化合物のインターフェロン誘起剤を局所適用(外用)することによってインターフェロン注射剤の抱えている問題(コストと副作用)を解決できる可能性

は高い。これまでインターフェロンを誘起する化合物が幾つか公知となっている。

例えば、1-置換-1*H*-イミダゾ[4, 5-*c*]キノリン-4-アミン類とし

ては、抗ウイルス剤である1-イソブチル-1*H*-イミダゾ[4, 5-*c*]キノ

リン-4-アミン(イミキモド)を始めとして幾つか知られている(欧州特許第

5 1 4 5 3 4 0号、米国特許第4 6 8 9 3 3 8号、米国特許第4 6 9 8 3 4 8号、

米国特許第4 9 2 9 6 2 4号、欧州特許第3 8 5 6 3 0号、米国特許第5 3 4 6

9 0 5号等)。この内、外用剤として臨床試験中のものもあるが対象疾患が性器

疣(Imiquimod, Pharma Projects 1996)であることからその経皮吸収性は低いこと

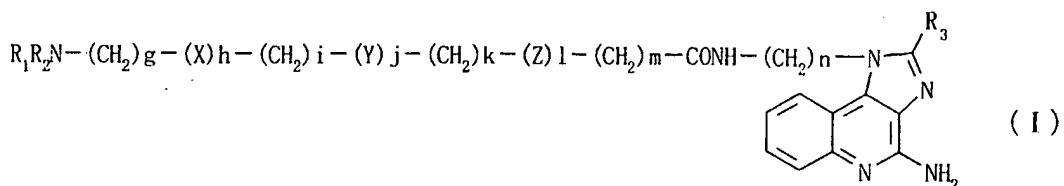
が予想される。また、ヒトでのインターフェロン誘起活性も低い。

10 従って本発明は、強力なインターフェロン( $\alpha$ 、 $\gamma$ )誘起活性による好酸球浸潤抑制作用と優れた経皮吸収性を有し、副作用が少なく従ってアトピー性皮膚炎などのアレルギー性炎症疾患および各種腫瘍、ウイルス性疾患に有効な新規な化合物およびそれを含有する医薬製剤を提供することにある。

#### 発明の開示

15 上記の課題を解決する本発明は以下の通りである。

(1) 下記式Iで示されるアミド誘導体、およびその医薬的に許容しうる酸付  
加塩である。



式I中、R<sub>1</sub>およびR<sub>2</sub>は炭素数1から6の分岐していくてもよいアルキル基を表  
し、またR<sub>1</sub>とR<sub>2</sub>は一つになって環を形成していくてもよい。またR<sub>1</sub>またはR<sub>2</sub>の  
どちらかが、X、Yあるいはメチレン鎖中の任意の原子と一つになって環を形成  
していくてもよい。XおよびYは独立して、酸素原子、S(O)<sub>p</sub>(pは0から2の整

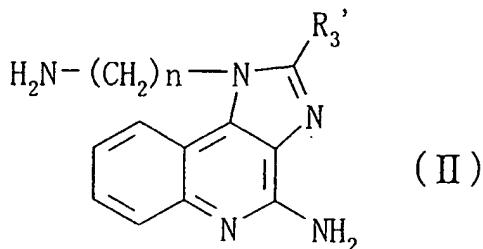
数を表す。）、 $\text{NR}_4$ 、 $\text{CR}_5 = \text{CR}_6$ 、 $\text{CR}_7\text{R}_8$ あるいは置換されていてもよいフェニレン基を表す。ここで、 $\text{R}_4$ 、 $\text{R}_5$ 、 $\text{R}_6$ 、 $\text{R}_7$ および $\text{R}_8$ は独立して、水素原子、低級アルキル基、水酸基、低級アルコキシ基、アミノ基、モノあるいはジ低級アルキル置換アミノ基、カルボキシル基、低級アルコキシカルボニル基、置換されていてもよい芳香環基、あるいは置換されていてもよい複素環基を表す。

$\text{Z}$ は芳香環または複素環を表し、低級アルキル基、水酸基、低級アルコキシ基あるいはハロゲンのような置換基を有していてもよい。 $\text{R}_3$ は水素原子、置換されていてもよいフェニル基、低級アルキル基（フェニル基、フェノキシ基、ベンジルオキシ基、低級アルコキシ基、アミノ基、モノあるいはジ低級アルキル置換アミノ基、カルボキシル基、あるいは低級アルコキシカルボニル基で置換されていてもよい。）を表す。 $\text{g}$ 、 $\text{i}$ および $\text{k}$ は独立して0から6の整数を表し、 $\text{h}$ 、 $\text{j}$ および $\text{l}$ は独立して0または1を表し、 $\text{m}$ は0から5の整数を、 $\text{n}$ は2から12の整数を表す。

(2) 上記(1)に記載のアミド誘導体を含有する医薬製剤である。

$\text{H}_2\text{N}-\text{(CH}_2\text{)}_n-\text{N}(\text{R}_3')-\text{C}_6\text{H}_3\text{NHC}_6\text{H}_4\text{NH}_2$

(3) 下記式IIで示される式Iのアミド誘導体を合成するための合成中間体である。



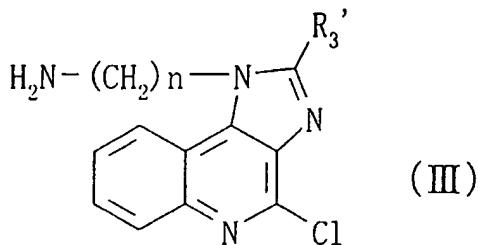
20

式II中、 $\text{R}_3'$ は、置換されていてもよいフェニル基、低級アルキル基（フェニル基、フェノキシ基、ベンジルオキシ基、低級アルコキシ基、アミノ基、モノあるいはジ低級アルキル置換アミノ基、カルボキシル基、あるいは低級アルコキシカルボニル基で置換されていてもよい。）を表す。 $n$ は2から12の整数を表す。

25

(4) 下記式IIIで示される式Iのアミド誘導体を合成するための合成中間体で

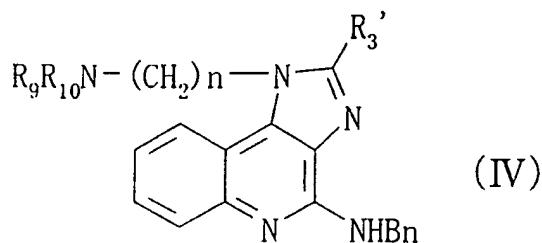
ある。



5

式III中、R<sub>3</sub>'は、置換されていてもよいフェニル基、低級アルキル基（フェニル基、フェノキシ基、ベンジルオキシ基、低級アルコキシ基、アミノ基、モノあるいはジ低級アルキル置換アミノ基、カルボキシル基、あるいは低級アルコキシカルボニル基で置換されていてもよい。）を表す。nは2から12の整数を表す。

(5) 下記式IVで示される式Iのアミド誘導体を合成するための合成中間体である。



15

式IV中、R<sub>9</sub>およびR<sub>10</sub>は、R<sub>9</sub>が水素原子のとき、R<sub>10</sub>は、炭素鎖の炭素数1～8で分岐鎖を有していてもよいアルカノイル基、炭素鎖の炭素数1～8で分岐鎖を有していてもよいハロアルカノイル基、炭素鎖の炭素数1～8でベンゼン環上にハロゲン、ニトロあるいはメトキシ置換基を有していてもよいフェニルアルカノイル基、炭素鎖の炭素数1～8でベンゼン環上にハロゲン、ニトロあるいはメトキシ置換基を有していてもよいフェノキシアルカノイル基、炭素鎖の炭素数1～8で分岐鎖を有していてもよいアルコキシカルボニル基、炭素鎖の炭素数1～8で分岐鎖を有していてもよいハロアルコキシカルボニル基、あるいは炭素鎖の炭素数1～8でベンゼン環上にハロゲン、ニトロあるいはメトキシ置換基を有

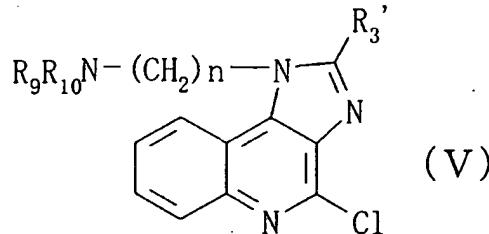
20

25

してもよいフェニルアルコキシカルボニル基を表す。また、R<sub>9</sub>、R<sub>10</sub>が一つになってハロゲン、ニトロあるいはメトキシ置換基を有してもよい芳香族環状イミドを形成する。R<sub>3</sub>'は、置換されていてもよいフェニル基、低級アルキル基（フェニル基、フェノキシ基、ベンジルオキシ基、低級アルコキシ基、アミノ基、モノあるいはジ低級アルキル置換アミノ基、カルボキシル基、あるいは低級アルコキシカルボニル基で置換されていてもよい。）を表す。nは2から12の整数を表す。

（6）下記式Vで示される式Iのアミド誘導体を合成するための合成中間体である。

10



15

20

25

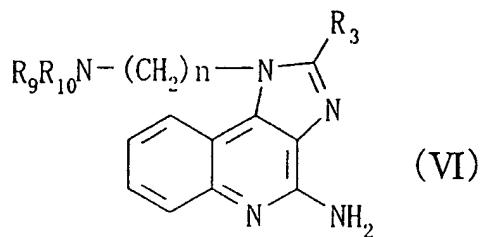
25

式V中、R<sub>9</sub>およびR<sub>10</sub>は、R<sub>9</sub>が水素原子のとき、R<sub>10</sub>は、炭素鎖の炭素数1～8で分岐鎖を有してもよいアルカノイル基、炭素鎖の炭素数1～8で分岐鎖を有してもよいハロアルカノイル基、炭素鎖の炭素数1～8でベンゼン環上にハロゲン、ニトロあるいはメトキシ置換基を有してもよいフェニルアルカノイル基、炭素鎖の炭素数1～8でベンゼン環上にハロゲン、ニトロあるいはメトキシ置換基を有してもよいフェノキシアルカノイル基、炭素鎖の炭素数1～8で分岐鎖を有してもよいアルコキシカルボニル基、炭素鎖の炭素数1～8で分岐鎖を有してもよいハロアルコキシカルボニル基、あるいは炭素鎖の炭素数1～8でベンゼン環上にハロゲン、ニトロあるいはメトキシ置換基を有してもよいフェニルアルコキシカルボニル基を表す。また、R<sub>9</sub>、R<sub>10</sub>が一つになってハロゲン、ニトロあるいはメトキシ置換基を有してもよい芳香族環状イミドを形成する。R<sub>3</sub>'は、置換されていてもよいフェニル基、低級アルキ

ル基（フェニル基、フェノキシ基、ベンジルオキシ基、低級アルコキシ基、アミノ基、モノあるいはジ低級アルキル置換アミノ基、カルボキシル基、あるいは低級アルコキシカルボニル基で置換されていてもよい。）を表す。nは2から12の整数を表す。

5 (7) 下記式VIで示される式Iのアミド誘導体を合成するための合成中間体である。

10

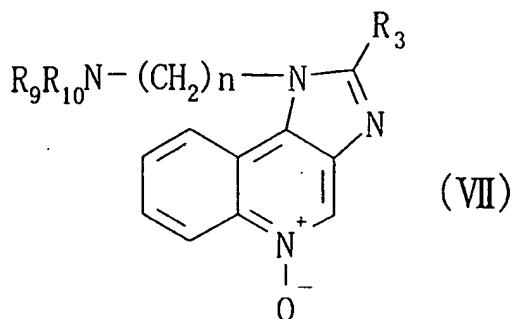


式VI中、R<sub>9</sub>およびR<sub>10</sub>は、R<sub>9</sub>が水素原子のとき、R<sub>10</sub>は、炭素鎖の炭素数1～8で分岐鎖を有していてもよいアルカノイル基、炭素鎖の炭素数1～8で分岐鎖を有していてもよいハロアルカノイル基、炭素鎖の炭素数1～8でベンゼン環上にハロゲン、ニトロあるいはメトキシ置換基を有していてもよいフェニルアルカノイル基、炭素鎖の炭素数1～8でベンゼン環上にハロゲン、ニトロあるいはメトキシ置換基を有していてもよいフェノキシアルカノイル基、炭素鎖の炭素数1～8で分岐鎖を有していてもよいアルコキシカルボニル基、炭素鎖の炭素数1～8で分岐鎖を有していてもよいハロアルコキシカルボニル基、あるいは炭素鎖の炭素数1～8でベンゼン環上にハロゲン、ニトロあるいはメトキシ置換基を有していてもよいフェニルアルコキシカルボニル基を表す。また、R<sub>9</sub>、R<sub>10</sub>が一つになってハロゲン、ニトロあるいはメトキシ置換基を有していてもよい芳香族環状イミドを形成する。R<sub>3</sub>は、水素原子、置換されていてもよいフェニル基、低級アルキル基（フェニル基、フェノキシ基、ベンジルオキシ基、低級アルコキシ基、アミノ基、モノあるいはジ低級アルキル置換アミノ基、カルボキシル基、あるいは低級アルコキシカルボニル基で置換されていてもよい。）を表す。nは2

から 1 2 の整数を表す。

(8) 下記式VIIで示される式 I のアミド誘導体を合成するための合成中間体である。

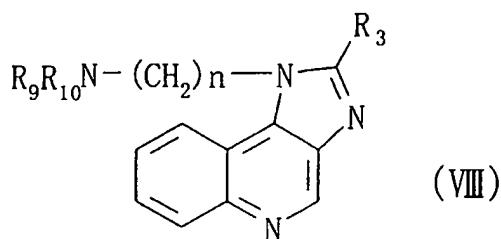
5



式VII中、 $R_9$ および $R_{10}$ は、 $R_9$ が水素原子のとき、 $R_{10}$ は、炭素鎖の炭素数  
1～8で分岐鎖を有していてもよいアルカノイル基、炭素鎖の炭素数1～8で分  
岐鎖を有していてもよいハロアルカノイル基、炭素鎖の炭素数1～8でベンゼン  
環上にハロゲン、ニトロあるいはメトキシ置換基を有していてもよいフェニルア  
ルカノイル基、炭素鎖の炭素数1～8でベンゼン環上にハロゲン、ニトロあるいは  
メトキシ置換基を有していてもよいフェノキシアルカノイル基、炭素鎖の炭素  
数1～8で分岐鎖を有していてもよいアルコキシカルボニル基、炭素鎖の炭素数  
1～8で分岐鎖を有していてもよいハロアルコキシカルボニル基、あるいは炭素  
鎖の炭素数1～8でベンゼン環上にハロゲン、ニトロあるいはメトキシ置換基を  
有していてもよいフェニルアルコキシカルボニル基を表す。また、 $R_9$ 、 $R_{10}$ が  
一つになってハロゲン、ニトロあるいはメトキシ置換基を有していてもよい芳香  
族環状イミドを形成する。 $R_3$ は、水素原子、置換されていてもよいフェニル基、  
低級アルキル基（フェニル基、フェノキシ基、ベンジルオキシ基、低級アルコキ  
シ基、アミノ基、モノあるいはジ低級アルキル置換アミノ基、カルボキシル基、  
あるいは低級アルコキシカルボニル基で置換されていてもよい。）を表す。 $n$ は  
2から12の整数を表す。

25 (9) 下記式VIIIで示される式 I のアミド誘導体を合成するための合成中間体

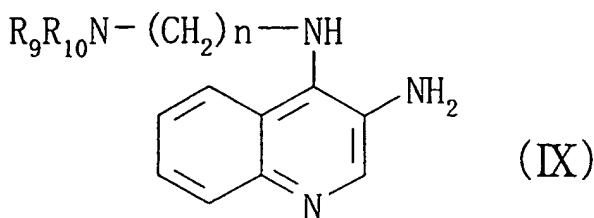
である。



5

式VIII中、 $R_9$ および $R_{10}$ は、 $R_9$ が水素原子のとき、 $R_{10}$ は、炭素鎖の炭素数1～8で分岐鎖を有していてもよいアルカノイル基、炭素鎖の炭素数1～8で分岐鎖を有していてもよいハロアルカノイル基、炭素鎖の炭素数1～8でベンゼン環上にハロゲン、ニトロあるいはメトキシ置換基を有していてもよいフェニルアルカノイル基、炭素鎖の炭素数1～8でベンゼン環上にハロゲン、ニトロあるいはメトキシ置換基を有していてもよいフェノキシアルカノイル基、炭素鎖の炭素数1～8で分岐鎖を有していてもよいアルコキシカルボニル基、炭素鎖の炭素数1～8で分岐鎖を有していてもよいハロアルコキシカルボニル基、あるいは炭素鎖の炭素数1～8でベンゼン環上にハロゲン、ニトロあるいはメトキシ置換基を有していてもよいフェニルアルコキシカルボニル基を表す。また、 $R_9$ 、 $R_{10}$ が一つになってハロゲン、ニトロあるいはメトキシ置換基を有していてもよい芳香族環状イミドを形成する。 $R_3$ は、水素原子、置換されていてもよいフェニル基、低級アルキル基（フェニル基、フェノキシ基、ベンジルオキシ基、低級アルコキシ基、アミノ基、モノあるいはジ低級アルキル置換アミノ基、カルボキシル基、あるいは低級アルコキシカルボニル基で置換されていてもよい。）を表す。 $n$ は2から12の整数を表す。

(10) 下記式IXで示される式Iのアミド誘導体を合成するための合成中間体である。

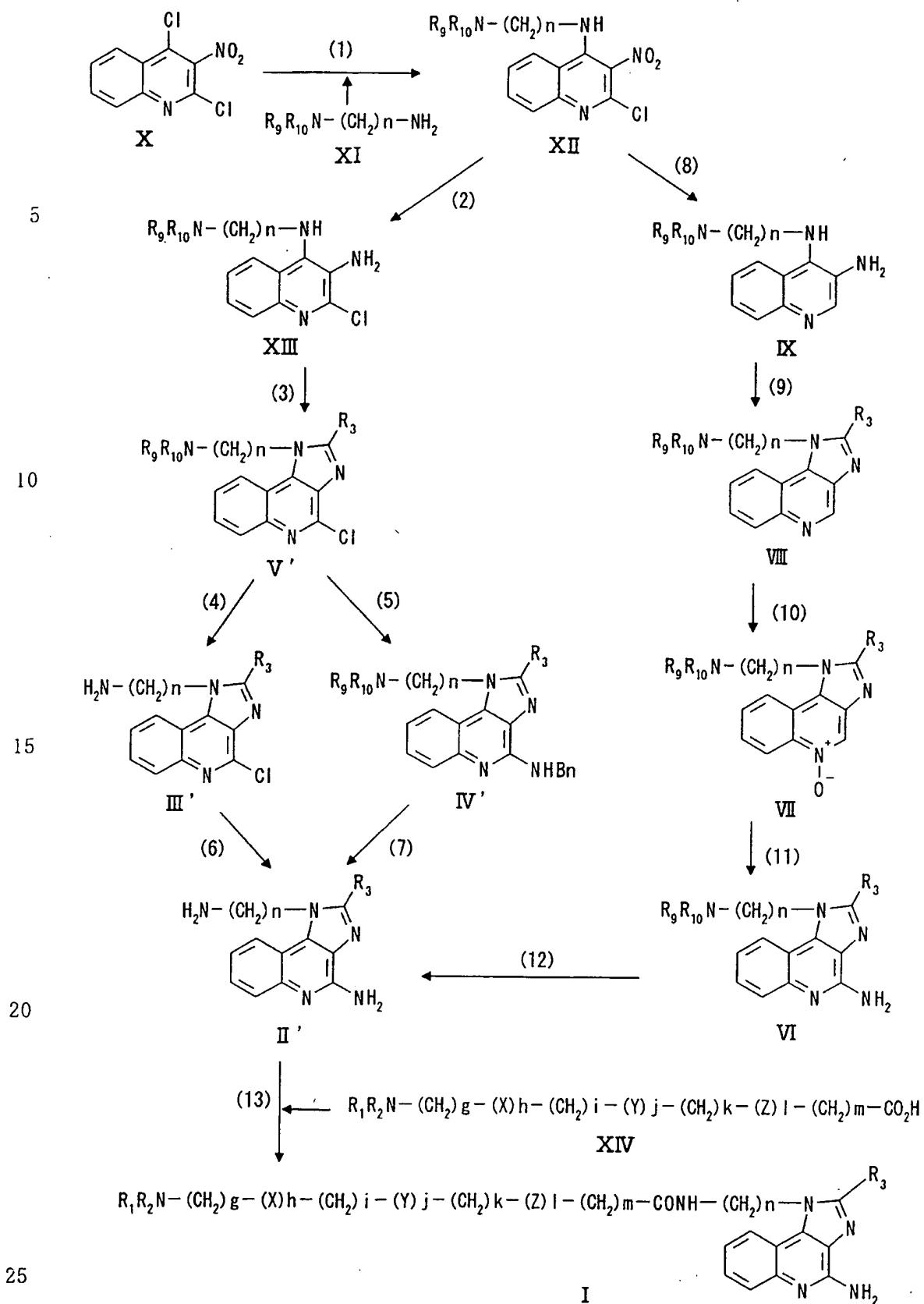


式IX中、 $\text{R}_9$ および $\text{R}_{10}$ は、 $\text{R}_9$ が水素原子のとき、 $\text{R}_{10}$ は、炭素鎖の炭素数1～8で分岐鎖を有していてもよいアルカノイル基、炭素鎖の炭素数1～8で分岐鎖を有していてもよいハロアルカノイル基、炭素鎖の炭素数1～8でベンゼン環上にハロゲン、ニトロあるいはメトキシ置換基を有していてもよいフェニルアルカノイル基、炭素鎖の炭素数1～8でベンゼン環上にハロゲン、ニトロあるいはメトキシ置換基を有していてもよいフェノキシアルカノイル基、炭素鎖の炭素数1～8で分岐鎖を有していてもよいアルコキカルボニル基、炭素鎖の炭素数1～8で分岐鎖を有していてもよいハロアルコキカルボニル基、あるいは炭素鎖の炭素数1～8でベンゼン環上にハロゲン、ニトロあるいはメトキシ置換基を有していてもよいフェニルアルコキカルボニル基を表す。また、 $\text{R}_9$ 、 $\text{R}_{10}$ が一つになってハロゲン、ニトロあるいはメトキシ置換基を有していてもよい芳香族環状イミドを形成する。 $n$ は2から12の整数を表す。

式IV、式V、式VI、式VII、式VIIIおよび式IXにおける $\text{R}_9$ 、 $\text{R}_{10}$ はアミノ基の保護基であり、好適には、アセチル、プロピオニル、ピバロイル、ベンゾイル、メトキシカルボニル、エトキシカルボニル、iso-ブトキシカルボニル、tert-ブトキシカルボニル、ベンジルオキシカルボニル、フタルイミドなどが挙げられる。式Iの化合物の医薬的に許容しうる酸付加塩としては、塩酸、臭化水素酸、硫酸、硝酸、リン酸などの鉱酸、酢酸、乳酸、マレイン酸、フマル酸、クエン酸、リノゴ酸、酒石酸、シュウ酸、メタンスルホン酸、*p*-トルエンスルホン酸などの有機酸の塩が挙げられる。これらは常法により調製することができる。

本発明の式Iで示される新規アミド誘導体は、例えば以下の工程式の様にして

製造することができる。



工程（1）において、出発物質である式Xの2,4-ジクロロ-3-ニトロキノリンは公知物であり、ガブリエルの方法 (*Chem. Ber.*, 1918, 51, 1500) 等によって合成することができる。また、式XIのアルキレンジアミンのモノアミノ保護体も公知の方法 (*Synth. Commun.*, 1990, 20, 2559、*J. Med. Chem.*, 1988, 31, 898、*J. Org. Chem.*, 1981, 46, 2455、*J. Amer. Chem. Soc.*, 1941, 63, 852等) によって合成することができる。式Xと式XIの化合物の反応は、適当な溶媒（好ましくはトリエチルアミンやピリジンのような塩基性溶媒）中で加熱することによって行なわれ、式XIIの化合物を得ることができる。また、式XIの化合物のかわりにアルキレンジアミンを用いて、式Xの化合物と反応させた後、1級アミノ基を保護して式XIIの化合物とすることもできる。

工程（2）において、ニトロ基の還元は適当な溶媒（好ましくはアルコール）中で、鉄粉-塩酸あるいは塩化すず[II]によって0℃から還流温度で行なうことができる。また、パラジウムや白金触媒存在下に水素による接触還元反応によっても式XIIIの化合物を得ることができる。

工程（3）において、式XIIIの化合物を、 $R_3CO_2H$  ( $R_3$ は前記と同義である。) で表されるカルボン酸あるいは $R_3C(O R_{11})_3$  ( $R_3$ は前記と同義である。 $R_{11}$ は低級アルキル基を表す。) で表されるカルボン酸のオルトエステルと無溶媒あるいは適当な溶媒（例えば、ベンゼン、トルエン、キシレンなど）中で加熱することによって、式V'の化合物を得ることができる。

工程（4）において、式V'の化合物のアミノ保護基の脱保護反応は、保護基の種類に応じて適宜な反応条件を選択することができる。例えば、保護基がtert-アブトキシカルボニル (Boc) の場合は適当な溶媒中トリフルオロ酢酸で、ベンジルオキシカルボニル (Z) の場合は臭化水素-酢酸を選択することによって式III'の化合物を得ることができる。

工程（5）において、適当な溶媒中でベンジルアミンと加熱するか、無溶媒で

過剰のベンジルアミンと加熱することによって式IV'の化合物を得ることができる。

工程（6）において、オートクレーブ（耐圧鋼製ボンベ）中で、アルコール溶媒中のアンモニアあるいは濃アンモニア水と加熱下に反応させることによって、  
5 式II'の化合物を得ることができる。

工程（7）において、炭素担体上の水酸化パラジウムとともにカルボン酸（好ましくは、ぎ酸）中で加熱することによって式II'の化合物を得ることができる。  
その際、R<sub>9</sub>およびR<sub>10</sub>で表されるNの保護基が残留する場合は、工程（4）の方法によってさらに脱保護反応を行う。

10 工程（8）において、ニトロ基の還元および脱クロル化は、パラジウムや白金等の適当な触媒の存在下、接触水素添加反応によって行うことができる。

工程（9）は、工程（3）と同様な方法によって行うことができる。

工程（10）において、N-オキサイドの形成は、適当な溶媒（好ましくは、酢酸や低級アルコール）中、過酸あるいは過酸化水素とともに、適当な温度（例えば、0°Cから溶媒還流温度）で反応させることによって行うことができる。  
15

工程（11）において、式VIIのN-オキサイド体を適当な溶媒（例えば、ジクロロメタン、クロロホルム、トルエンなど）中、アシル化剤（好ましくは、p-トルエンスルホニルクロライド、ベンゼンスルホニルクロライド、メタンスルホニルクロライド）およびアミノ化剤（例えば、濃アンモニア水、炭酸アンモニウムなど）とともに適当な温度（例えば、-20°Cから溶媒還流温度）で反応させることによって、式VIの化合物を得ることができる。  
20

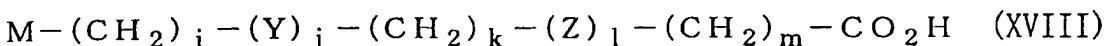
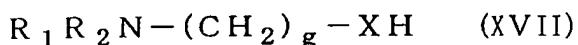
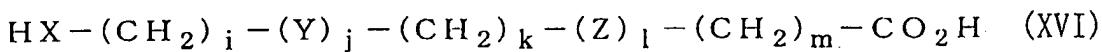
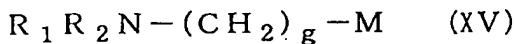
工程（12）は、工程（4）と同様な方法によって行うことができる。

工程（13）において、式XIVで表される化合物と式II'で表される化合物の反応は適当な溶媒（例えば、N,N-ジメチルホルムアミド、ジメチルスルホキシド、  
25 クロロホルム、塩化メチレン、トルエン、ベンゼン、テトラヒドロフラン、ジオ

キサン、アセトニトリル、アルコール、水など) 中、適當な縮合剤・縮合方法(例えば、カルボジイミド、混合酸無水物法、酸クロライド法など)で縮合させることによって式Iの化合物に導くことができる。

出発物質として、式Xの化合物(2, 4-ジクロロ-3-ニトロキノリン)の  
5 代わりに、4-クロロ-3-ニトロキノリンを用いることもできる。この化合物  
は公知の方法(米国特許第3700674号)によって容易に得られ、工程  
(1) さらに工程(8)の方法を経て、式IXの化合物に導くことができる。  
式XIVで表わされる合成中間体は、公知化合物も含まれるが大部分は新規化合物で  
あり、それらの製造は、通常の有機合成化学の手法によって容易に行うことがで  
10 きる。

式XIVで表される合成中間体は、公知化合物も含まれるが大部分は新規化合物で  
あり、それらの製造は、通常の有機合成化学の手法によって容易に行うことができる。例えば、式XIVのXがO、S(O)<sub>p</sub>(pは前記と同義である。)あるいはN  
15 R<sub>4</sub>(R<sub>4</sub>は前記と同義である。)であるときは、式XV(式XV中、Mは脱離基(例  
えば、ハロゲン、メタンスホニルオキシ、p-トルエンスルホニルオキシなど)  
を表し、R<sub>1</sub>、R<sub>2</sub>およびgは前記と同義である。)で表される化合物と式XVI(式  
XVI中、R<sub>1,2</sub>は水素あるいは低級アルキル基を表し、i、j、k、lおよびmは  
前記と同義である。)で表される化合物を、適當な溶媒中、適當な塩基を用いて  
反応させた後、必要に応じてエステル部分を加水分解して得ることができる。また、式XVII(式XVII中、R<sub>1</sub>、R<sub>2</sub>およびgは前記と同義である。)で表される化  
合物と式XVIII(式XVIII中、Mは脱離基(例えば、ハロゲン、メタンスホニルオ  
キシ、p-トルエンスルホニルオキシなど)を表し、R<sub>1,2</sub>は水素あるいは低級ア  
ルキル基を表し、i、j、k、lおよびmは前記と同義である。)で表される化  
合物を同様に反応させて得ることができる。



また例え、式XIVのYがCH=CR<sub>6</sub>（R<sub>6</sub>は前記と同義である。）でありk

が0のときは、式XIX（式XIX中、Lはハロゲンを表し、R<sub>1</sub>、R<sub>2</sub>、g、hおよび

iは前記と同義である。）で表される化合物と式XX（式XX中、R<sub>1</sub>2は水素ある

いは低級アルキル基を表し、R<sub>6</sub>、lおよびmは前記と同義である。）で表される

化合物を、適当な溶媒中、適当な塩基を用いて反応させた後、必要に応じてエス

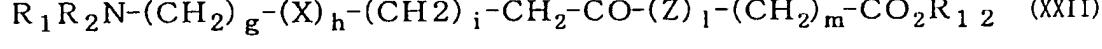
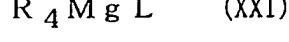
テル部分を加水分解して得ることができる。また、式XXI（式XXI中、Lはハロゲ

ンを表し、R<sub>6</sub>は前記と同義である。）で表されるグリニヤール試薬と式XXII（式

XXII中、R<sub>1</sub>2は水素あるいは低級アルキル基を表し、R<sub>1</sub>、R<sub>2</sub>、g、h、i、l

およびmは前記と同義である。）で表される化合物を反応させ、酸などで脱水反

応を行った後、必要に応じてエステル部分を加水分解して得ることもできる。



上記で述べた適当な溶媒とは、例えば、N,N-ジメチルホルムアミド、ジメチル

スルホキシド、クロロホルム、塩化メチレン、ベンゼン、トルエン、キシレン、

テトラヒドロフラン、ジオキサン、ジエチルエーテル、アセトニトリル、アルコール、水などを表し、適当な塩基とは、例えば、炭酸水素ナトリウム、炭酸カリウム、トリエチルアミン、ピリジン、水素化ナトリウム、金属ナトリウム、*t*-ブトキシカリウム、*n*-ブチルリチウムなどを表す。原料となる式XV、式XVI、式

5 XVII、式XVIII、式XIX、式XX、式XXIおよび式XXIIの化合物は、市販化合物、公知化合物または公知の方法によって容易に合成することができる新規化合物である。

このように、式XIVで表される合成中間体は、公知の反応の組合せによって容易に合成することができる。また、式XIVの化合物は塩の形（例えば、塩酸塩、臭化水素酸塩、有機酸塩など）で単離し、工程（8）の反応に供することができる。

10 本発明の式Iで表されるアミド誘導体およびその塩の多くは、分子内に不斉炭素を有するラセミ混合物であるが、必要に応じて光学分割、不斉合成などの方法によって各光学活性体を単離し、利用することが可能である。

本願明細書中で用いられる「低級アルキル」とは、炭素鎖1から8の分岐鎖あるいは環を形成していてもよいアルキル基を表す。

15 本発明の式Iで示されるアミド誘導体及びその医薬的に許容される酸付加塩は、アトピー性皮膚炎治療剤として経口及び非経口に哺乳動物に投与することができる。経口投与に用いる薬剤組成物の剤形は、錠剤、カプセル剤、散剤、細粒剤、顆粒剤、懸濁剤、乳剤、液剤、シロップなどが挙げられる。非経口投与に用いる剤形は、注射剤、坐剤、吸入剤、点眼剤、点鼻剤、軟膏、クリーム、ローション、20 貼付剤などが挙げられる。いずれの剤形においても、調製の際に適当な医薬・製剤的に許容しうる添加物を用いることができる。添加物としては、賦形剤、結合剤、滑沢剤、崩壊剤、希釈剤、風味剤、着色剤、溶解剤、懸濁剤、乳化剤、保存剤、緩衝剤、等張化剤、軟膏基剤、オイル、溶解補助剤、吸収促進剤、接着剤、噴霧剤などが挙げられる。式Iの化合物及びその酸付加塩は、経皮吸収性に優れ25 ているため、好ましくは軟膏、ローション、クリームなどの経皮投与のための製

剤の形をとる。

式 I の化合物及びその酸付加塩は、好酸球浸潤抑制作用を示すことから、それらの作用が効果を及ぼす他の疾患、たとえばアレルギー性鼻炎、じん麻疹、類天疱瘡、好酸球性膿疱性毛包炎、喘息などに有用であることが示唆される。また、  
5 インターフェロン  $\alpha$ 、 $\gamma$  を強力に誘起することから、多発性骨髓腫、腎癌、皮膚悪性腫瘍、膀胱癌、ヘアリー細胞白血病、慢性骨髓性白血病などの各種癌疾患と慢性関節リウマチにも有用である。さらに、B型、C型慢性活動性肝炎、単純ヘルペス性角膜炎、性器疣、尖圭コンジローマ、帶状疱疹、AIDSなどの各種ウイルス性疾患にも適応可能である。

10

#### 発明を実施するための最良の形態

以下、実施例を示し本発明を更に詳細に説明する。なお、本実施例にて合成した化合物の分光学的データは、IRスペクトルは日本分光 IR-810 又は FT / IR-350 で、 $^1\text{H-NMR}$ スペクトルは Varian Unity 400 NMR Apparatus により測定した。

15

#### (製造例 1)

##### $\alpha$ -(2-ジメチルアミノエトキシ)- $\alpha$ -フェニル-*p*-トルイル酸

① テレフタルアルデヒド酸メチル 25.2 g (154 mmol) をテトラヒドロフラン 200 ml に溶解し食塩-冰浴で冷却下、攪拌しながらフェニルマグネシウムプロマイド [2M エーテル溶液] 51.2 ml (154 mmol) を 12 分間で滴下し、  
20 さらに 20 分間攪拌した。反応液に希塩酸を加えた後、酢酸エチルで 2 回抽出し、有機層を食塩水で洗浄後、乾燥 ( $\text{MgSO}_4$ ) さらに溶媒留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー ( $n$ -ヘキサン : 酢酸エチル = 6 : 1 (v/v)) で精製して、 $\alpha$ -ヒドロキシ- $\alpha$ -フェニル-*p*-トルイル酸メチル 31.7 g (13  
1 mmol) を淡黄色油状物質として得た。このものの分光学的データは以下の通り  
25 である。

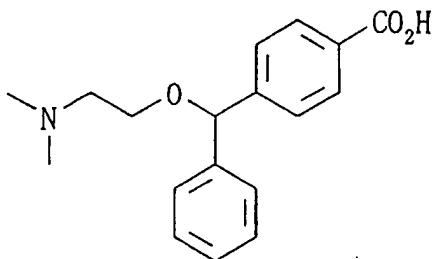
<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm) : 2.32 (1H, b r), 3.90 (3H, s), 5.89 (1H, s), 7.26~7.38 (5H, m), 7.47 (2H, d, J = 8.0 Hz), 8.00 (2H, d, J = 8.4 Hz).

② α-ヒドロキシ-α-フェニル-p-トルイル酸メチル 4.66 g (19.23 mmol) を N,N-ジメチルホルムアミド 50 ml に溶解し、水素化ナトリウム [60%] 0.77 g (19.23 mmol) を加え室温で 1 時間攪拌した。2-ジメチルアミノエチル クロライド 3.10 g (28.85 mmol) を加え、80°C に加熱して 2.5 時間攪拌した。反応液を冷却後、水中に注いだ後、酢酸エチルで 2 回抽出し、食塩水で洗浄した。乾燥 (MgSO<sub>4</sub>) 後、溶媒を留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (クロロホルム : メタノール = 40 : 1 (v/v)) で精製して、α-(2-ジメチルアミノエトキシ)-α-フェニル-p-トルイル酸メチル 0.53 g (1.69 mmol) を褐色油状物質として得た。このものの分光学的データは以下の通りである。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm) : 2.26 (6H, s), 2.60 (2H, t, J = 6.0 Hz), 3.56 (2H, t d, J = 6.0 Hz, 2.0 Hz), 3.89 (3H, s), 5.40 (1H, s), 7.22~7.35 (5H, m), 7.43 (2H, d, J = 8.4 Hz), 7.98 (2H, d, J = 8.0 Hz).

③ α-(2-ジメチルアミノエトキシ)-α-フェニル-p-トルイル酸メチル 0.53 g (1.69 mmol) をメタノール 10 ml に溶解し、1N-水酸化ナトリウム水溶液 2.54 ml を加え、1 時間加熱還流した。冷却後、1N-塩酸 2.54 ml を加え濃縮乾固した。残渣にクロロホルム-メタノール (5 : 1 (v/v)) 混液を加えしばらく攪拌した後、セライトで濾過した。溶媒を留去し、残渣をジエチルエーテルでトリチュレートした後、沈殿物を濾取し、下に示す α-(2-ジメチルアミノエトキシ)-α-フェニル-p-トルイル酸 0.44 g (1.47 mmol) を淡黄褐色粉末として得た。

19



5

このものの分光学的データは以下の通りである。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm) : 2.62 (6 H, s), 3.00 (2 H, m), 3.59 (1 H, m), 3.82 (1 H, m), 5.37 (1 H, s), 7.21~7.36 (7 H, m), 7.77 (2 H, d,  $J = 8.4\text{ Hz}$ )。

10

(製造例 2)

3 - {4 - [ $\alpha$  - (2 -ジメチルアミノエトキシ) ベンジル] フェニル} プロピオン酸

① 4 - ホルミル桂皮酸 2.35 g (13.34 mmol) に 10% 塩化水素 - メタノール 30 ml を加え 1 晚攪拌した。溶媒を減圧下留去した後、残渣を酢酸エチルに溶解し、炭酸水素ナトリウム水溶液および食塩水で洗浄した。有機層を乾燥 ( $\text{MgSO}_4$ ) 後、溶媒を留去した。残渣をテトラヒドロフラン 22 ml 溶解し、食塩 - 氷浴で冷却下、攪拌しながらフェニルマグネシウム ブロマイド [3 M エーテル溶液] 4.36 ml (13.09 mmol) を 3 分間で滴下し、さらに 20 分間攪拌した。反応液に 1 N - 塩酸を加え、酢酸エチルで 2 回抽出し、食塩水で洗浄した。

乾燥 ( $\text{MgSO}_4$ ) 後、溶媒留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (n - ヘキサン : 酢酸エチル = 8 : 1 ~ 4 : 1 (v/v)) で精製して、4 - ( $\alpha$  - ヒドロキシベンジル) 桂皮酸メチル 3.04 g (11.33 mmol) を微黄色固体として得た。このものの分光学的データは以下の通りである。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm) : 2.27 (1 H, d,  $J = 3.2\text{ Hz}$ ), 3.80 (3 H, s), 5.85 (1 H, d,  $J = 3.6\text{ Hz}$ ), 6.41 (1 H, d,

20

25

$J = 15.6\text{ Hz}$ ), 7.26~7.39 (5H, m), 7.41 (2H, d,  $J = 8.4\text{ Hz}$ ), 7.49 (2H, d,  $J = 8.4\text{ Hz}$ ), 7.67 (1H, d,  $J = 16.4\text{ Hz}$ )。

② 4-( $\alpha$ -ヒドロキシベンジル)桂皮酸メチル 3.04 g (11.33 mmol)  
5) をN,N-ジメチルホルムアミド35mlに溶解し、水素化ナトリウム [60%]  
0.45 g (11.33 mmol) を加え室温で1晩攪拌した。2-ジメチルアミノエチルクロライド2.44 g (22.66 mmol) を加え、80°Cに加熱して5時間攪拌した。冷却後、反応液を水中に注ぎ、酢酸エチルで2回抽出し、食塩水で洗浄した。有機層を乾燥 ( $MgSO_4$ ) 後、溶媒留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (クロロホルム:メタノール=50:1(v/v)) さらにアルミナカラムクロマトグラフィー (n-ヘキサン:酢酸エチル=5:1(v/v)) で精製して、4-[ $\alpha$ -(2-ジメチルアミノエトキシ)ベンジル]桂皮酸メチル 0.19 g (0.560 mmol) を淡黄色油状物質として得た。このものの分光学的データは以下の通りである。

15  $^1H$ -NMR ( $CDCl_3$ )  $\delta$  (ppm) : 2.27 (6H, s), 2.60 (2H, t,  $J = 6.0\text{ Hz}$ ), 3.56 (2H, t,  $J = 6.0\text{ Hz}$ ), 3.79 (3H, s), 5.37 (1H, s), 6.40 (1H, d,  $J = 16.4\text{ Hz}$ ), 7.22~7.36 (5H, m), 7.37 (2H, d,  $J = 8.0\text{ Hz}$ ), 7.47 (2H, d,  $J = 8.0\text{ Hz}$ ), 7.66 (1H, d,  $J = 16.0\text{ Hz}$ )。

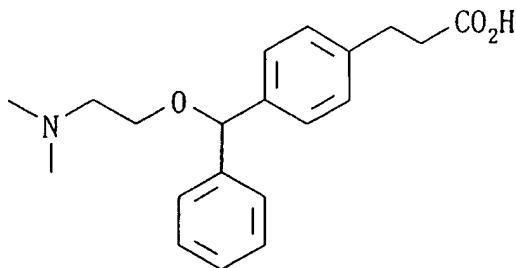
20 ③ 4-[ $\alpha$ -(2-ジメチルアミノエトキシ)ベンジル]桂皮酸メチル 0.19 g (0.560 mmol) をメタノール4mlに溶解し、塩化ニッケル・6水和物 1.3 mg (0.056 mmol) を加え、氷冷下、水素化ホウ素ナトリウム 4.2 mg (1.12 mmol) を数回に分けて1時間で加え、さらに45分間攪拌した。反応液を濾過し、濾液を濃縮した。残渣をクロロホルムに溶解し、水および食塩水で洗浄した。有機層を乾燥 ( $MgSO_4$ ) 後、溶媒留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラ

フイー (クロロホルム : メタノール = 50 : 1 (v/v)) で精製して、3-(4-[ $\alpha$ -(2-ジメチルアミノエトキシ)ベンジル]フェニル)プロピオン酸メチル 0.10 g (0.293 mmol) を無色油状物質として得た。このものの分光学的データは以下の通りである。

5       $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )     $\delta$  (ppm) : 2.26 (6 H, s), 2.59 (2 H, t,  $J = 6.0 \text{ Hz}$ ), 2.60 (2 H, t,  $J = 7.8 \text{ Hz}$ ), 2.91 (2 H, t,  $J = 7.8 \text{ Hz}$ ), 3.55 (2 H, t,  $J = 6.2 \text{ Hz}$ ), 3.66 (3 H, s), 5.33 (1 H, s), 7.13 (2 H, d,  $J = 8.0 \text{ Hz}$ ), 7.20 ~ 7.36 (7 H, m)。

10     ④ 3-(4-[ $\alpha$ -(2-ジメチルアミノエトキシ)ベンジル]フェニル)プロピオン酸メチル 0.10 g (0.293 mmol) をメタノール 2.5 ml に溶解し、1 N-水酸化ナトリウム水溶液 0.44 ml を加え室温で 1 晩攪拌した。反応液に 1 N-塩酸 0.44 ml を加え、濃縮乾固した。残渣にクロロホルム-メタノール (5 : 1 (v/v)) 混液を加えてしばらく攪拌した後、セライトで濾過した。濾液を濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (クロロホルム : メタノール = 4 : 1 (v/v)) で精製して、3-(4-[ $\alpha$ -(2-ジメチルアミノエトキシ)ベンジル]フェニル)プロピオン酸 77 mg (0.235 mmol) を微黄色ガム状固体として得た。

20



このものの分光学的データは以下の通りである。

25      $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )     $\delta$  (ppm) : 2.33 (2 H, m), 2.49 (6

H, s), 2.75 (2H, m), 2.86 (2H, m), 3.52 (1H, m), 3.66 (1H, m), 5.29 (1H, s), 7.13 (2H, d, J = 8.0 Hz), 7.19~7.35 (7H, m)。

(製造例3)

5 α-(2-ジメチルアミノエトキシ)-α-フェニル-m-トルイル酸

① 3-ベンゾイル安息香酸 1.95 g (8.62 mmol) に 10% 塩化水素-メタノール 25 ml を加え室温で 1 晚攪拌した。反応液を減圧下に濃縮し、残渣を酢酸エチルに溶解し、炭酸水素ナトリウム水溶液および食塩水で洗浄し、乾燥 (MgSO<sub>4</sub>) 後、溶媒留去した。残渣をメタノール 20 ml に溶解し、氷冷下、水素化ホウ素ナトリウム 0.32 g (8.41 mmol) を加え 30 分間攪拌した。反応液にアセトンさらに 1 N-塩酸を加え、クロロホルムで 2 回抽出した。炭酸水素ナトリウム水溶液で洗浄し、乾燥 (MgSO<sub>4</sub>) 後溶媒を留去し、α-ヒドロキシ-α-フェニル-m-トルイル酸メチル 2.04 g (8.42 mmol) を無色油状物質として得た。このものの分光学的データは以下の通りである。

15 <sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm) : 2.30 (1H, d, J = 3.6 Hz), 3.90 (3H, s), 5.90 (1H, d, J = 3.6 Hz), 7.27~7.39 (5H, m), 7.41 (1H, t, J = 7.8 Hz), 7.59 (1H, d, J = 7.6 Hz), 7.94 (1H, d, J = 7.6 Hz), 8.09 (1H, s)。

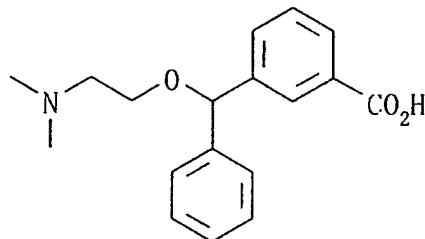
② α-ヒドロキシ-α-フェニル-m-トルイル酸メチル 2.04 g (8.42 mmol) から、製造例1の②と同様の方法によって、α-(2-ジメチルアミノエトキシ)-α-フェニル-m-トルイル酸メチル 0.48 g (1.53 mmol) を褐色油状物質として得た。このものの分光学的データは以下の通りである。

20 <sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm) : 2.27 (6H, s), 2.60 (2H, t, J = 6.0 Hz), 3.56 (2H, t d, J = 6.0 Hz, 2.7 Hz), 3.90 (3H, s), 5.41 (1H, s), 7.22~7.36 (5H, m), 7.3

8 (1 H, t, J = 7.8 Hz), 7.55 (1 H, d, J = 7.6 Hz), 7.91 (1 H, d, J = 7.6 Hz), 8.04 (1 H, s)。

③  $\alpha$ -(2-ジメチルアミノエトキシ)- $\alpha$ -フェニル-*m*-トルイル酸メチル 0.48 g (1.53 mmol) から、製造例2の④と同様の方法によって、下に示す  $\alpha$ -(2-ジメチルアミノエトキシ)- $\alpha$ -フェニル-*m*-トルイル酸 0.36 g (1.20 mmol) を潮解性を有する淡褐色非晶物質として得た。

10



このものの分光学的データは以下の通りである。

$^1\text{H-NMR}$  (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  (ppm) : 2.61 (6 H, s), 3.02 (2 H, m), 3.71 (2 H, m), 5.40 (1 H, s), 7.16~7.36 (7 H, m), 7.82 (1 H, d, J = 7.6 Hz), 8.07 (1 H, s)。

(製造例4)

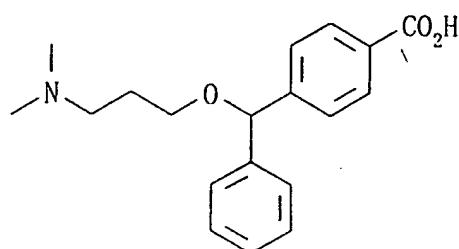
#### $\alpha$ -(3-ジメチルアミノプロポキシ)- $\alpha$ -フェニル-*p*-トルイル酸

①  $\alpha$ -ヒドロキシ- $\alpha$ -フェニル-*p*-トルイル酸メチル 2.42 g (1.0 mmol) と 3-ジメチルアミノプロピル クロライド 2.43 g (2.0 mmol) から、製造例1の②と同様の方法によって、 $\alpha$ -(3-ジメチルアミノプロポキシ)- $\alpha$ -フェニル-*p*-トルイル酸メチル 5.0 mg (0.153 mmol) を淡褐色油状物質として得た。このものの分光学的データは以下の通りである。

$^1\text{H-NMR}$  (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  (ppm) : 1.83 (2 H, m), 2.22 (6 H, s), 2.40 (2 H, t, J = 7.4 Hz), 3.50 (2 H, t, J = 6.4 Hz), 3.89 (3 H, s), 5.37 (1 H, s), 7.22~7.34 (5 H,

m) , 7.42 (2H, d, J = 8.0 Hz), 7.98 (2H, d, J = 8.4 Hz)。

②  $\alpha$ -(3-ジメチルアミノプロポキシ)- $\alpha$ -フェニル-*p*-トルイル酸メチル 5.0 mg (0.153 mmol) から製造例2の④と同様の方法によって、下に示す  $\alpha$ -(3-ジメチルアミノプロポキシ)- $\alpha$ -フェニル-*p*-トルイル酸 3.9 mg (0.124 mmol) を白色粉末として得た。



10

このものの分光学的データは以下の通りである。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm) : 2.05 (2H, m), 2.64 (6H, s), 2.89 (1H, m), 3.04 (1H, m), 3.55 (2H, m), 5.37 (1H, s), 7.21~7.33 (5H, m), 7.35 (2H, d, J = 8.0 Hz), 7.95 (2H, d, J = 8.0 Hz)。

(製造例5)

#### $\alpha$ -(2-ジエチルアミノエトキシ)- $\alpha$ -フェニル-*p*-トルイル酸

①  $\alpha$ -ヒドロキシ- $\alpha$ -フェニル-*p*-トルイル酸メチル 3.17 g (13.

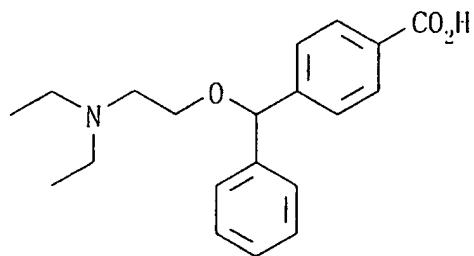
08 mmol) と 2-ジエチルアミノエチル クロライド 2.66 g (19.61 mmol)

から、製造例1の②と同様の方法によって、 $\alpha$ -(2-ジエチルアミノエトキシ)- $\alpha$ -フェニル-*p*-トルイル酸メチル 0.24 g (0.703 mmol) を淡褐色油状物質として得た。このものの分光学的データは以下の通りである。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm) : 1.01 (6H, t, J = 7.2 Hz), 2.56 (4H, q, J = 7.2 Hz), 2.76 (2H, t, J = 6.4 Hz), 3.54 (2H, t, J = 6.4 Hz), 3.89 (3H, s), 5.41 (1H, s), 7.

22~7.34 (5H, m), 7.43 (2H, d, J = 8.0Hz), 7.98 (2H, d, J = 8.8Hz)。

②  $\alpha$ -(2-ジエチルアミノエトキシ)- $\alpha$ -フェニル-p-トルイル酸メチル 0.24 g (0.703 mmol) から、製造例2の④と同様の方法によって、下に示す  $\alpha$ -(2-ジエチルアミノエトキシ)- $\alpha$ -フェニル-p-トルイル酸 0.20 g (0.611 mmol) を淡黄色非晶物質として得た。



10

このものの分光学的データは以下の通りである。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm) : 1.27 (6H, t, J = 7.2Hz), 3.14 (4H, q, J = 7.2Hz), 3.20 (2H, t, J = 5.4Hz), 3.68 (1H, m), 3.94 (1H, m), 5.39 (1H, s), 7.20~7.31 (5H, m), 7.32 (2H, d, J = 8.0Hz), 7.84 (2H, d, J = 8.4Hz)。

(製造例6)

#### $\alpha$ -(2-ジメチルアミノエトキシ)-p-トルイル酸

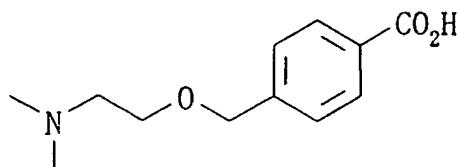
① 4-ヒドロキシメチル安息香酸メチル 4.71 g (28.34 mmol) を原料にして、製造例2の②と同様の方法によって、 $\alpha$ -(2-ジメチルアミノエトキシ)-p-トルイル酸メチル 0.48 g (2.02 mmol) を黄色油状物質として得た。このものの分光学的データは以下の通りである。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm) : 2.27 (6H, s), 2.55 (2H, t, J = 5.8Hz), 3.57 (2H, t, J = 5.8Hz), 3.91 (3H,

25

s), 4.59 (2H, s), 7.41 (2H, d, J = 8.4 Hz), 8.01 (2H, d, J = 8.4 Hz)。

②  $\alpha$ -(2-ジメチルアミノエトキシ)-*p*-トルイル酸メチル 0.48 g (2.02 mmol) から、製造例2の④と同様の方法によって、下に示す  $\alpha$ -(2-ジメチルアミノエトキシ)-*p*-トルイル酸 0.41 g (1.84 mmol) を淡黄色固体として得た。



10

このものの分光学的データは以下の通りである。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm) : 2.64 (6H, s), 2.99 (2H, t, J = 5.4 Hz), 3.73 (2H, t, J = 5.2 Hz), 4.56 (2H, s), 7.29 (2H, d, J = 8.0 Hz), 7.77 (2H, d, J = 8.0 Hz)。

15 (製造例 7)

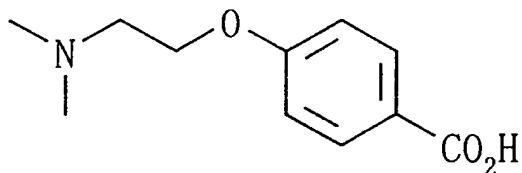
#### 4-(2-ジメチルアミノエトキシ) 安息香酸

① 4-ヒドロキシ安息香酸メチル 1.52 g (1.0 mmol) を  $\text{N,N}$ -ジメチルホルムアミド 4.0 ml に溶解し、2-ジメチルアミノエチル クロライド・塩酸塩 2.16 g (1.5 mmol) および炭酸カリウム 4.15 g (3.0 mmol) を加え、80°C に 20 加熱して 1 晩攪拌した。冷却後、反応液に水を加え、酢酸エチルで 2 回抽出し、食塩水で洗浄した。有機層を乾燥 ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ) 後、溶媒留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (クロロホルム:メタノール = 70:1 ~ 15:1 (v/v)) で精製し、4-(2-ジメチルアミノエトキシ) 安息香酸メチル 0.69 g (3.09 mmol) を淡褐色油状物質として得た。このものの分光学的データは 25 以下の通りである。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm) : 2.34 (6H, s), 2.75 (2H, t, J = 5.8 Hz), 3.88 (3H, s), 4.12 (2H, t, J = 5.6 Hz), 6.93 (2H, d, J = 9.2 Hz), 7.98 (2H, d, J = 9.2 Hz)。

② 4-(2-ジメチルアミノエトキシ) 安息香酸メチル 0.69 g (3.09 mol) をメタノール 1.5 ml に溶解し、1N-水酸化ナトリウム水溶液 4.64 ml を加え、3時間加熱還流した。冷却後、1N-塩酸 4.64 ml を加え、濃縮乾固した。残渣にクロロホルム-メタノール (1:1 (v/v)) 混液を加えてしばらく攪拌し、セライトで濾過した。溶媒を減圧下に留去して、下に示す 4-(2-ジメチルアミノエトキシ) 安息香酸 0.65 g (3.09 mmol) を淡黄色固体として得た。

10



このものの分光学的データは以下の通りである。

15 <sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ (ppm) : 2.27 (6H, s), 2.71 (2H, t, J = 5.6 Hz), 4.14 (2H, t, J = 5.8 Hz), 7.01 (2H, d, J = 8.8 Hz), 7.88 (2H, d, J = 9.2 Hz)。

(製造例 8)

### 3-(2-ジメチルアミノエトキシ) 安息香酸

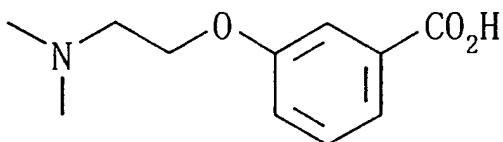
20 ① 3-ヒドロキシ安息香酸メチル 1.52 g (1.0 mmol) を原料にして、製造例 7 の①と同様の方法によって、3-(2-ジメチルアミノエトキシ) 安息香酸メチル 0.19 g (0.851 mmol) を無色油状物質として得た。このものの分光学的データは以下の通りである。

25 <sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm) : 2.34 (6H, s), 2.75 (2H, t, J = 5.8 Hz), 3.91 (3H, s), 4.11 (2H, t, J = 5.6 Hz)

z) , 7.13 (1H, d d, J = 8.4 Hz, 2.8 Hz), 7.33 (1H, t, J = 8.0 Hz), 7.58 (1H, d, J = 2.4 Hz), 7.63 (1H, d, J = 7.6 Hz)。

② 3-(2-ジメチルアミノエトキシ) 安息香酸メチル 0.19 g (0.85 mmol) から、製造例7の②と同様の方法によって、下に示す 3-(2-ジメチルアミノエトキシ) 安息香酸 0.18 g (0.851 mmol) を潮解性を有する無色非晶物質として得た。

10



このものの分光学的データは以下の通りである。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>+CD<sub>3</sub>OD) δ (ppm) : 2.75 (6H, s), 3.22 (2H, m), 4.34 (2H, t, J = 4.8 Hz), 6.99 (1H, d, J = 8.0 Hz), 7.30 (1H, t, J = 7.8 Hz), 7.64 (1H, d, J = 8.0 Hz), 7.68 (1H, s)。

(製造例9)

#### 3-[3-(2-ジメチルアミノエトキシ)フェニル]プロピオン酸

① 3-ヒドロキシ桂皮酸 1.64 g (10 mmol) に 10% 塩化水素-メタノール 20 ml を加え、室温で 1 日攪拌した。反応液を減圧下に濃縮した後、残渣を酢酸エチルに溶解し、水で 2 回洗浄し、乾燥 (MgSO<sub>4</sub>) 後に溶媒留去した。残渣をメタノール 25 ml に溶解し、10% パラジウム-炭素 0.5 g を加え、水素雰囲気下で 1 晚攪拌した。反応液を濾過し、濾液を濃縮した後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (クロロホルム:メタノール = 100:1 (v/v)) で精製して、3-(3-ヒドロキシフェニル)プロピオン酸メチル 1.75 g (9.

7.1 mmol) を無色油状物質として得た。このものの分光学的データは以下の通りである。

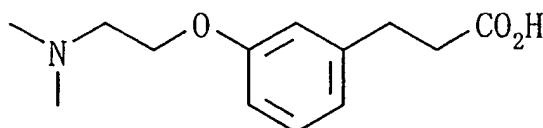
<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm) : 2.62 (2H, t, J = 7.8 Hz), 2.91 (2H, t, J = 7.8 Hz), 3.68 (3H, s), 4.96 (1H, s), 6.68 (2H, m), 6.76 (1H, d, J = 8.0 Hz), 7.15 (1H, t, J = 8.2 Hz)。

② 3-(3-ヒドロキシフェニル)プロピオン酸メチル 1.75 g (9.71 mmol) から、製造例7の①と同様の方法によって、3-[3-(2-ジメチルアミノエトキシ)フェニル]プロピオン酸メチル 0.48 g (1.91 mmol) を淡褐色油状物質として得た。このものの分光学的データは以下の通りである。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm) : 2.33 (6H, s), 2.62 (2H, t, J = 7.8 Hz), 2.72 (2H, t, J = 5.6 Hz), 2.92 (2H, t, J = 8.0 Hz), 3.67 (3H, s), 4.05 (2H, t, J = 6.0 Hz), 6.74~6.80 (3H, m), 7.19 (1H, t, J = 8.2 Hz)。

③ 3-[3-(2-ジメチルアミノエトキシ)フェニル]プロピオン酸メチル 0.48 g (1.91 mmol) から、製造例7の②と同様の方法によって、下に示す3-[3-(2-ジメチルアミノエトキシ)フェニル]プロピオン酸 0.45 g (1.90 mmol) を微黄色油状物質として得た。

20



このものの分光学的データは以下の通りである。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm) : 2.50 (6H, s), 2.59 (2H, t, J = 8.2 Hz), 2.93 (2H, t, J = 8.0 Hz), 2.96 (2H,

25

t, J = 5.2 Hz), 4.12 (2 H, t, J = 5.4 Hz), 6.67 (1 H, d, J = 8.2 Hz), 6.83 (1 H, d, J = 8.0 Hz), 6.84 (1 H, s), 7.17 (1 H, t, J = 8.2 Hz)。

(製造例 10)

5 3-[4-(2-ジメチルアミノエトキシ)-3-メトキシフェニル]プロピオ  
ン酸

10 ① フェルラ酸 1.94 g (10 mmol) に 10% 塩化水素-メタノール 20 ml を加え、室温で 1 日攪拌した。反応液を減圧下に濃縮した後、残渣を酢酸エチルに溶解し、水で 2 回洗浄し、乾燥 (MgSO<sub>4</sub>) 後に溶媒留去した。残渣をメタノール 25 ml に溶解し、10% パラジウム-炭素 0.5 g を加え、水素雰囲気下で 1 晚攪拌した。反応液を濾過し、濾液を濃縮した後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (n-ヘキサン : 酢酸エチル = 3 : 1 (v/v)) で精製して、3-(4-ヒドロキシ-3-メトキシフェニル) プロピオン酸メチル 1.86 g (8.85 mmol) を無色油状物質として得た。このものの分光学的データは以下の通りである。

15 <sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm) : 2.60 (2 H, t, J = 7.6 Hz), 2.88 (2 H, t, J = 7.8 Hz), 3.67 (3 H, s), 3.87 (3 H, s), 5.48 (1 H, s), 6.69 (1 H, d, J = 7.6 Hz), 6.70 (1 H, s), 6.83 (1 H, d, J = 8.0 Hz)。

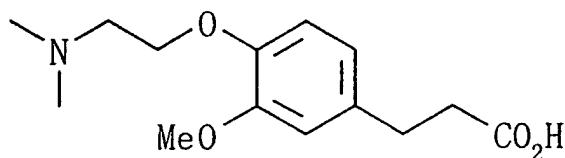
20 ② 3-(4-ヒドロキシ-3-メトキシフェニル) プロピオン酸メチル 1.86 g (8.85 mmol) から、製造例 7 の①と同様の方法によって、3-[4-(2-ジメチルアミノエトキシ)-3-メトキシフェニル] プロピオン酸メチル 0.44 g (1.56 mmol) を褐色油状物質として得た。このものの分光学的データは以下の通りである。

25 <sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm) : 2.33 (6 H, s), 2.61 (2 H, t, J = 7.8 Hz), 2.76 (2 H, t, J = 6.2 Hz), 2.89 (2 H,

t, J = 7.6 Hz), 3.67 (3H, s), 3.84 (3H, s), 4.08 (2H, t, J = 6.2 Hz), 6.71 (1H, d, J = 7.6 Hz), 6.72 (1H, s), 6.81 (1H, d, J = 8.0 Hz)。

③ 3-[4-(2-ジメチルアミノエトキシ)-3-メトキシフェニル]ブロピオン酸メチル 0.44 g (1.56 mmol) から、製造例7の②と同様の方法によって、下に示す3-[4-(2-ジメチルアミノエトキシ)-3-メトキシフェニル]プロピオン酸 0.42 g (1.56 mmol) を赤褐色固体として得た。

10



このものの分光学的データは以下の通りである。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm) : 2.54 (6H, s), 2.57 (2H, t, J = 7.0 Hz), 2.89 (2H, t, J = 6.8 Hz), 3.05 (2H, t, J = 5.4 Hz), 3.79 (3H, s), 4.08 (2H, t, J = 5.4 Hz), 6.68 (1H, d, J = 8.8 Hz), 6.76 (1H, s), 6.77 (1H, d, J = 6.4 Hz)。

(製造例 11)

#### 6-(2-ジメチルアミノエトキシ)-2-ナフトエ酸

① 6-ヒドロキシ-2-ナフトエ酸 1.0 g (5.31 mmol) に 10% 塩化水素-メタノール 15 mL を加え、室温で 1 日攪拌した。反応液を減圧下濃縮し、残渣を酢酸エチルに溶解し、水で 2 回洗浄した。乾燥 (MgSO<sub>4</sub>) 後、溶媒を留去して、6-ヒドロキシ-2-ナフトエ酸メチル 1.07 g (5.29 mmol) を淡黄褐色粉末として得た。このものの分光学的データは以下の通りである。

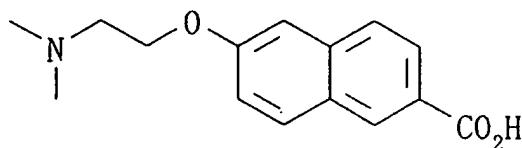
25 <sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm) : 3.97 (3H, s), 5.40 (1

H, s), 7.14~7.19 (2H, m), 7.70 (1H, d, J = 8.8 Hz), 7.86 (1H, d, J = 8.4 Hz), 8.01 (1H, d, J = 8.4 Hz), 8.53 (1H, s).

② 6-ヒドロキシ-2-ナフトエ酸メチル 1.07 g (5.29 mmol) から、  
5 製造例 7 の①と同様の方法によって、6-(2-ジメチルアミノエトキシ)-2-ナフトエ酸メチル 0.41 g (1.50 mmol) を淡褐色固体として得た。このものの分光学的データは以下の通りである。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm) : 2.37 (6H, s), 2.81 (2H, t, J = 5.6 Hz), 3.96 (3H, s), 4.21 (2H, t, J = 5.6 Hz), 7.16 (1H, d, J = 2.4 Hz), 7.23 (1H, dd, J = 9.0 Hz, 2.6 Hz), 7.74 (1H, d, J = 8.4 Hz), 7.83 (1H, d, J = 8.8 Hz), 8.02 (1H, dd, J = 8.6 Hz, 1.8 Hz), 8.52 (1H, s).

③ 6-(2-ジメチルアミノエトキシ)-2-ナフトエ酸メチル 0.41 g (1.50 mmol) から、製造例 7 の②と同様の方法によって、下に示す 6-(2-ジメチルアミノエトキシ)-2-ナフトエ酸 0.38 g (1.47 mmol) を淡黄色結晶性粉末として得た。



20 このものの分光学的データは以下の通りである。

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ (ppm) : 2.33 (6H, s), 2.82 (2H, t, J = 5.8 Hz), 4.25 (2H, t, J = 5.6 Hz), 7.24 (1H, dd, J = 9.2 Hz, 2.4 Hz), 7.42 (1H, d, J = 2.4 Hz), 7.86 (1H, d, J = 8.8 Hz), 7.93 (1H, dd, J = 8.6 Hz, 1.8 Hz), 8.00 (1H, d, J = 9.2 Hz), 8.51 (1H, s).

(製造例 12)

4 - [4 - (2 -ジメチルアミノエトキシ) フェニル] 安息香酸

① 4 - (4 - ヒドロキシフェニル) 安息香酸 1. 07 g (5. 0 mmol) に 10 % 塩化水素 - メタノール 15 ml を加え、5 時間加熱還流した。反応液を減圧下に濃縮した後、水を加え、クロロホルム - メタノール (10 : 1 (v/v)) 混液で 2 回抽出した。炭酸水素ナトリウム水溶液で洗浄し、乾燥 ( $MgSO_4$ ) 後、溶媒を留去して、4 - (4 - ヒドロキシフェニル) 安息香酸メチル 0. 97 g (4. 25 mmol) を微黄色粉末として得た。このものの分光学的データは以下の通りである。

$^1H$ -NMR ( $CDCl_3$ )  $\delta$  (ppm) : 3. 93 (3 H, s), 4. 93 (1 H, s), 6. 93 (2 H, dd,  $J = 6. 6\text{ Hz}$ ,  $2. 2\text{ Hz}$ ), 7. 52 (2 H, dd,  $J = 6. 6\text{ Hz}$ ,  $2. 2\text{ Hz}$ ), 7. 61 (2 H, dd,  $J = 6. 8\text{ Hz}$ ,  $2. 0\text{ Hz}$ ), 8. 07 (2 H, dd,  $J = 6. 8\text{ Hz}$ ,  $2. 0\text{ Hz}$ ) .

② 4 - (4 - ヒドロキシフェニル) 安息香酸メチル 0. 97 g (4. 25 mmol) から、製造例 7 の①と同様の方法によって、4 - [4 - (2 -ジメチルアミノエトキシ) フェニル] 安息香酸メチル 0. 69 g (2. 30 mmol) を微黄色固体として得た。このものの分光学的データは以下の通りである。

$^1H$ -NMR ( $CDCl_3$ )  $\delta$  (ppm) : 2. 36 (6 H, s), 2. 76 (2 H, t,  $J = 5. 8\text{ Hz}$ ), 3. 93 (3 H, s), 4. 12 (2 H, t,  $J = 5. 8\text{ Hz}$ ), 7. 01 (2 H, dd,  $J = 8. 8\text{ Hz}$ ), 7. 56 (2 H, d,  $J = 8. 8\text{ Hz}$ ), 7. 62 (2 H, d,  $J = 8. 8\text{ Hz}$ ), 8. 07 (2 H, d,  $J = 8. 8\text{ Hz}$ ) .

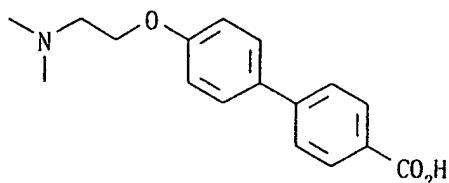
【0082】

③ 4 - [4 - (2 -ジメチルアミノエトキシ) フェニル] 安息香酸メチル 0. 68 g (2. 27 mmol) をメタノール - 塩化メチレン (5 : 1 (v/v)) 18 ml に溶解し、1 N - 水酸化ナトリウム水溶液 3. 4 ml を加えて、5 時間加熱還流した。

室温まで冷却した後、1 N - 塩酸 3. 4 ml 加えて攪拌した。析出物を濾取し、水

洗後、乾燥して、下に示す 4 - [4 - (2 - ジメチルアミノエトキシ) フェニル] 安息香酸 0.54 g (1.89 mmol) を微黄白色粉末として得た。

5



このものの分光学的データは以下の通りである。

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ (ppm) : 2.24 (6H, s), 2.66  
 (2H, t, J = 5.8 Hz), 4.11 (2H, t, J = 5.8 Hz), 7.05 (2  
 10 H, d, J = 8.8 Hz), 7.67 (2H, d, J = 8.4 Hz), 7.73 (2H,  
 d, J = 8.4 Hz), 7.98 (2H, d, J = 8.4 Hz)。

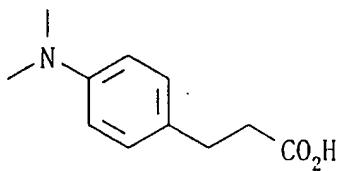
(製造例 13)

### 3 - (4 - ジメチルアミノフェニル) プロピオン酸

① *p*-ジメチルアミノ桂皮酸 0.57 g (3.0 mmol) を出発原料にして、  
 15 製造例 10 の①と同様の方法によって、3 - (4 - ジメチルアミノフェニル) プ  
 ロピオン酸メチル 0.37 g (1.79 mmol) を無色油状物質として得た。この  
 ものの分光学的データは以下の通りである。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm) : 2.58 (2H, t, J = 7.8 Hz),  
 2.86 (2H, t, J = 7.8 Hz), 2.91 (6H, s), 3.67 (3H,  
 20 s), 6.69 (2H, d, J = 8.8 Hz), 7.07 (2H, d, J = 8.8 Hz) .

② 3 - (4 - ジメチルアミノフェニル) プロピオン酸メチル 0.37 g (1.  
 79 mmol) から、製造例 2 の④と同様の方法によって、下に示す 3 - (4 - ジメ  
 チルアミノフェニル) プロピオン酸 0.13 g (0.673 mmol) を淡橙色固体  
 として得た。



5 このものの分光学的データは以下の通りである。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm) : 2.63 (2H, t, J = 8.0 Hz), 2.87 (2H, t, J = 7.8 Hz), 2.91 (6H, s), 6.70 (2H, d, J = 8.8 Hz), 7.09 (2H, d, J = 8.8 Hz)。

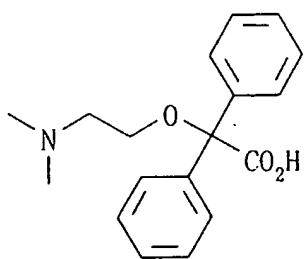
(製造例 14)

10 O- (2-ジメチルアミノエチル) ベンジル酸

① ベンジル酸メチル4.85g (20mmol) を出発原料にして、製造例1の  
②と同様の方法によって、O- (2-ジメチルアミノエチル) ベンジル酸メチル  
5.42g (17.29mmol) を淡黄褐色油状物質として得た。このものの分光  
学的データは以下の通りである。

15 <sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm) : 2.23 (6H, s), 2.55 (2H, t, J = 6.0 Hz), 3.36 (2H, t, J = 6.0 Hz), 3.76 (3H, s), 7.28~7.34 (6H, m), 7.40~7.45 (4H, m) .

② O- (2-ジメチルアミノエチル) ベンジル酸メチル0.31g (1.0mmol) から、製造例2の④と同様の方法によって、下に示すO- (2-ジメチルア  
ミノエチル) ベンジル酸0.24g (0.802mmol) を微黄色固体として得た。



このものの分光学的データは以下の通りである。

<sup>1</sup>H-NMR (C D C l<sub>3</sub>) δ (ppm) : 2. 8 7 (6 H, s), 3. 0 9 (2 H, t, J = 4. 8 Hz), 3. 5 1 (2 H, t, J = 4. 8 Hz), 7. 2 1 ~ 7. 3 0 (6 H, m), 7. 5 0 ~ 7. 5 4 (4 H, m)。

5 (製造例 15)

4-(4-ジメチルアミノ-1-フェニル-1-ブテニル) 安息香酸

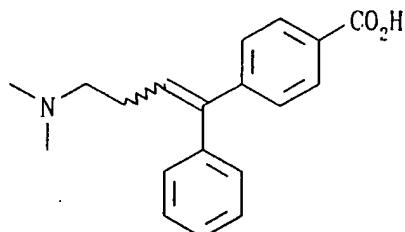
① (3-ジメチルアミノプロピル) トリフェニルホスホニウム ブロマイド 2. 9 7 g (6. 9 3 mmol) をテトラヒドロフラン 2 5 ml に溶解し、ドライアイス-アセトン浴で冷却下、n-ブチルリチウム [1. 6 M] 4. 7 7 ml (7. 6 3 mmol) を滴下し、氷冷下 3 0 分間攪拌した。これに、p-ベンゾイル安息香酸メチル 1. 6 7 g (6. 9 3 mmol) をテトラヒドロフラン 1 5 ml に溶解した溶液を加え、3 0 分間攪拌した後、室温に戻してさらに 1 時間攪拌した。反応液に食塩水を加え、酢酸エチルで 2 回抽出し、食塩水で洗浄した後、乾燥 (N a<sub>2</sub>S O<sub>4</sub>) した。溶媒を留去した後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (クロロホルム : メタノール = 1 0 0 : 1 ~ 1 5 : 1 (v/v)) で精製して、4-(4-ジメチルアミノ-1-フェニル-1-ブテニル) 安息香酸メチル 1. 5 9 g (5. 1 4 mmol) を淡褐色油状物質として得た。このものの分光学的データは以下の通りである。

<sup>1</sup>H-NMR (C D C l<sub>3</sub>) δ (ppm) : 2. 1 8, 2. 1 9 (6 H, s × 2), 2. 2 9 (2 H, m), 2. 3 9 (2 H, m), 3. 8 9, 3. 9 3 (3 H, s × 2), 6. 1 4, 6. 2 2 (1 H, t × 2, J = 7. 2 Hz, 7. 2 Hz, ), 7. 1 4 ~ 7. 4 1 (7 H, m), 7. 9 1, 8. 0 4 (2 H, d × 2, J = 8. 4 Hz, 8. 4 Hz)。

② 4-(4-ジメチルアミノ-1-フェニル-1-ブテニル) 安息香酸メチル 0. 6 2 g (2. 0 mmol) から、製造例 1 の③と同様の方法によって、下に示す 4-(4-ジメチルアミノ-1-フェニル-1-ブテニル) 安息香酸 0. 5 9

g (2.0 mmol) を淡褐色非晶物質として得た。

5



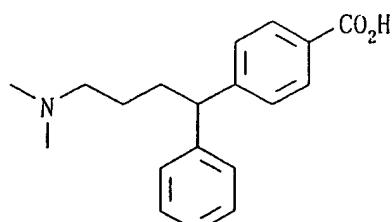
このものの分光学的データは以下の通りである。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm) : 2.40, 2.64 (2H, m × 2), 2.88 (2H, m), 5.90, 6.39 (1H, t × 2, J = 7.4 Hz, 7.4 Hz), 7.12 ~ 7.28 (5H, m), 7.32, 7.39 (2H, t × 2, J = 7.2 Hz, 7.2 Hz), 7.57, 7.94 (2H, d × 2, J = 8.6 Hz, 8.6 Hz)。

(製造例 16)

#### 4-(4-ジメチルアミノ-1-フェニルブチル) 安息香酸

15 製造例 15 の方法によって得られた 4-(4-ジメチルアミノ-1-フェニル-1-ブテニル) 安息香酸 0.41 g (1.39 mmol) をメタノール-塩化メチレン (5:1 (v/v)) 混液 1.2 ml に溶解し、10% パラジウム-炭素 0.2 g を加え、水素雰囲気下 1 晚攪拌した。反応液をセライトで濾過し、減圧下に濃縮した。残渣をジエチルエーテルでトリチュレートし、沈殿物を濾取して、下に示す 4-  
20 (4-ジメチルアミノ-1-フェニルブチル) 安息香酸 0.40 g (1.34 mmol)  
1) を微黄白色粉末として得た。



このものの分光学的データは以下の通りである。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm) : 1.64 (1H, m), 1.73 (1H, m), 2.27 (1H, m), 2.58 (6H, s), 2.84 (2H, m), 3.95 (1H, m), 7.13~7.28 (7H, m), 7.80 (2H, d, J=8.5 Hz)。

(製造例 17)

#### 4-[N-(2-ジメチルアミノエチル)フェニルアミノ]安息香酸

① 4-(フェニルアミノ)安息香酸 1.59 g (7.46 mmol) に、10% 塩化水素-メタノール 30 ml を加え 1 晩加熱還流した。反応液を減圧下に濃縮した後、残渣を酢酸エチルに溶解し、炭酸水素ナトリウム水溶液及び食塩水で洗浄した。乾燥 (MgSO<sub>4</sub>) 後、溶媒を留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (n-ヘキサン:酢酸エチル = 5:1 (v/v)) で精製して、4-(フェニルアミノ)安息香酸メチル 1.66 g (7.30 mmol) を淡黄色固体として得た。

このものの分光学的データは以下の通りである。

15 <sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm) : 3.87 (3H, s), 6.01 (1H, br), 6.98 (2H, d, J=9.2 Hz), 7.07 (1H, t, J=7.2 Hz), 7.17 (2H, d, J=7.6 Hz), 7.34 (2H, t, J=8.0 Hz), 7.91 (2H, d, J=8.8 Hz)。

② 4-(フェニルアミノ)安息香酸メチル 0.77 g (3.39 mmol) から、20 製造例 1 の②と同様の方法によって、4-[N-(2-ジメチルアミノエチル)フェニルアミノ]安息香酸メチル 0.68 g (2.28 mmol) を褐色油状物質として得た。このものの分光学的データは以下の通りである。

25 <sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm) : 2.27 (6H, s), 2.58 (2H, t, J=7.8 Hz), 3.85 (3H, s), 3.86 (2H, t, J=7.8 Hz), 6.72 (2H, d, J=9.2 Hz), 7.19~7.25 (3H, m), 7.40

(2 H, t, J = 7.8 Hz), 7.83 (2 H, d, J = 9.2 Hz).

③ 4-[N-(2-ジメチルアミノエチル)フェニルアミノ]安息香酸メチル0.60 g (2.01 mmol)から、製造例1の③と同様の方法によって、4-[N-(2-ジメチルアミノエチル)フェニルアミノ]安息香酸0.57 g (2.50 mmol)を微黄褐色粉末として得た。このものの分光学的データは以下の通りである。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm) : 2.39 (6 H, s), 2.75 (2 H, t, J = 8.0 Hz), 3.98 (2 H, t, J = 7.8 Hz), 6.81 (2 H, d, J = 8.8 Hz), 7.17~7.23 (3 H, m), 7.39 (2 H, t, J = 8.0 Hz), 7.89 (2 H, d, J = 8.8 Hz)。

(製造例18)

#### 4-[N-(3-ジメチルアミノプロピル)フェニルアミノ]安息香酸

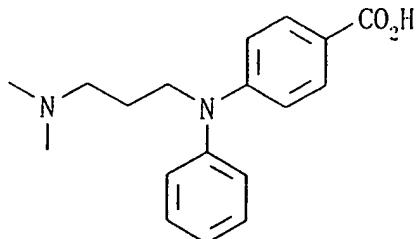
① 製造例17の①の方法によって得られた4-(フェニルアミノ)安息香酸メチル0.84 g (3.70 mmol)と3-ジメチルアミノプロピルクロライド0.67 g (5.54 mmol)から、製造例1の②と同様の方法によって、4-[N-(3-ジメチルアミノプロピル)フェニルアミノ]安息香酸メチル0.90 g (2.88 mmol)を淡褐色油状物質として得た。このものの分光学的データは以下の通りである。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm) : 1.82 (2 H, m), 2.20 (6 H, s), 2.30 (2 H, t, J = 7.0 Hz), 3.79 (2 H, t, J = 7.6 Hz), 3.85 (3 H, s), 6.73 (2 H, d, J = 9.2 Hz), 7.18~7.24 (3 H, m), 7.39 (2 H, t, J = 7.8 Hz), 7.82 (2 H, d, J = 8.8 Hz)。

② 4-[N-(3-ジメチルアミノプロピル)フェニルアミノ]安息香酸メチル0.88 g (2.82 mmol)から、製造例1の③と同様の方法によって、下

に示す4-[N-(3-ジメチルアミノプロピル)フェニルアミノ]安息香酸O.  
78 g (2.61 mmol) を微褐色粉末として得た。

5



このものの分光学的データは以下の通りである。

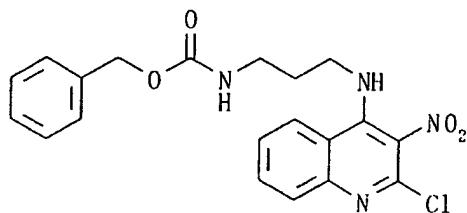
<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm) : 2.09 (2H, m), 2.71 (2H, t, J = 8.2 Hz), 3.79 (2H, t, J = 7.8 Hz), 6.81 (2H, d, J = 8.8 Hz), 7.13~7.19 (3H, m), 7.36 (2H, t, J = 8.0 Hz), 7.82 (2H, d, J = 9.2 Hz), 8.51 (1H, s)。

(実施例1)

4-[3-(ベンジルオキシカルボニルアミノ)プロピルアミノ]-2-クロロ  
-3-ニトロキノリン

2, 4-ジクロロ-3-ニトロキノリン0.19 g (0.768 mmol) 及びN-(ベンジルオキシカルボニル)-1, 3-プロパンジアミン0.16 g (0.768 mmol) をトリエチルアミン5ml中、70°Cに加熱して1時間攪拌した。トリエチルアミンを減圧下に留去した後、塩化メチレンに溶解し、水洗、乾燥(MgSO<sub>4</sub>) 後、溶媒を減圧下に留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(n-ヘキサン：酢酸エチル=2:1(v/v))で精製して、下に示す4-[3-(ベンジルオキシカルボニルアミノ)プロピルアミノ]-2-クロロ-3-ニトロキノリン0.27 g (0.651 mmol) を黄色粉末として得た。

4 1



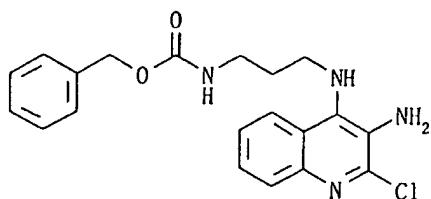
5 このものの分光学的データは以下の通りである。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm) : 1.79 (2H, m), 3.35 (4H, m), 5.02 (1H, br), 5.18 (2H, s), 7.15 (1H, br), 7.37 (5H, m), 7.57 (1H, t, J = 8.0 Hz), 7.73 (1H, t, J = 7.8 Hz), 7.90 (1H, d, J = 8.4 Hz), 8.21 (1H, d, J = 8.0 Hz)。

10 (実施例 2)

3-アミノ-4-[3-(ベンジルオキシカルボニルアミノ)プロピルアミノ]-2-クロロキノリン

15 4-[3-(ベンジルオキシカルボニルアミノ)プロピルアミノ]-2-クロロ-3-ニトロキノリン 0.27 g (0.651 mmol) をメタノール 10 ml に溶解し、濃塩酸 1 ml 及び鉄粉 0.22 g (0.390 mmol) を加え室温で 2 時間攪拌した。反応液を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液中に注ぎ、酢酸エチルで抽出し、食塩水で洗浄、乾燥 (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) 後、溶媒を減圧下に留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (クロロホルム : メタノール = 300 : 1 (v/v)) で精製して、下に示す 3-アミノ-4-[3-(ベンジルオキシカルボニルアミノ)プロピルアミノ]-2-クロロキノリン 0.12 g (0.312 mmol) を微黄色粉末として得た。



このものの分光学的データは以下の通りである。

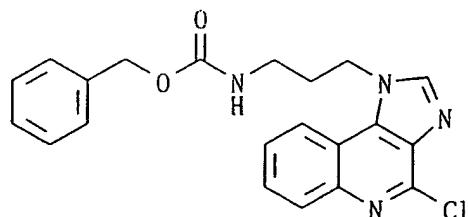
<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm) : 1.76 (2H, m), 3.30 (2H, m), 3.42 (2H, q, J = 6.3 Hz), 4.21 (2H, br), 4.44 (1H, br), 4.92 (1H, br), 5.16 (2H, s), 7.30~7.39 (5H, m), 7.46 (2H, m), 7.89 (2H, m)。

(実施例3)

1-[3-(ベンジルオキシカルボニルアミノ)プロピル]-4-クロロ-1H-イミダゾ[4,5-c]キノリン

3-アミノ-4-[3-(ベンジルオキシカルボニルアミノ)プロピルアミノ]-2-クロロキノリン0.12g (0.312mmol)にトリエチルオルトホルメート0.52ml (3.12mmol)を加え、100°Cに加熱して3.5時間攪拌した。反応液を減圧下に濃縮して、1-[3-(ベンジルオキシカルボニルアミノ)プロピル]-4-クロロ-1H-イミダゾ[4,5-c]キノリン0.12g (0.304mmol)を淡黄色固体として得た。

15



20 このものの分光学的データは以下の通りである。

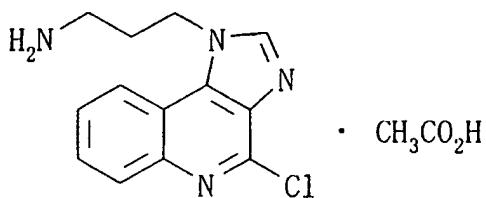
<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm) : 2.24 (2H, m), 3.36 (2H, q, J = 6.4 Hz), 4.67 (2H, t, J = 7.0 Hz), 4.95 (1H, br), 5.14 (2H, s), 7.31~7.39 (5H, m), 7.62 (1H, t, J = 7.8 Hz), 7.71 (1H, t, J = 7.8 Hz), 8.09 (1H, s), 8.13 (1H, d, J = 8.4 Hz), 8.21 (1H, d, J = 8.4 Hz)。

## (実施例4)

1 - (3 - アミノプロピル) - 4 - クロロ - 1 H - イミダゾ [4, 5 - c] キノリン・酢酸塩

1 - [3 - (ベンジルオキシカルボニルアミノ) プロピル] - 4 - クロロ - 1 H - イミダゾ [4, 5 - c] キノリン 0.12 g (0.304 mmol) に臭化水素 - 酢酸 [33%] 3 ml を加え、室温で 1.5 時間攪拌した。反応液を減圧下濃縮し、残渣に 1 N - 水酸化ナトリウム水溶液及び食塩水を加え、クロロホルムで 5 回抽出した。有機層を乾燥 ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ) 後、溶媒を減圧下に留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (クロロホルム : メタノール : 32% 酢酸 = 1 : 2 : 6 : 1 (v/v)) で精製して、下に示す 1 - (3 - アミノプロピル) - 4 - クロロ - 1 H - イミダゾ [4, 5 - c] キノリン・酢酸塩 6.0 mg (0.187 mmol) を淡黄色固体として得た。

15



このものの分光学的データは以下の通りである。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  (ppm) : 1.94 (3H, s), 2.39 (2H, m), 3.12 (2H, t,  $J = 7.8\text{Hz}$ ), 4.82 (2H, t,  $J = 7.2\text{Hz}$ ), 7.70 (2H, m), 7.97 (1H, d,  $J = 8.0\text{Hz}$ ), 8.27 (1H, d,  $J = 8.0\text{Hz}$ ), 8.41 (1H, s)。

## (実施例5)

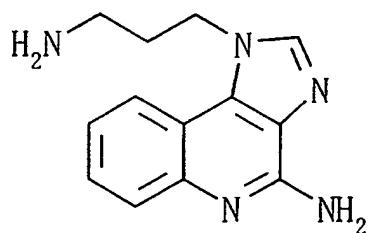
1 - (3 - アミノプロピル) - 1 H - イミダゾ [4, 5 - c] キノリン - 4 - ア

25

ミン

オートクレーブ中、1-(3-アミノプロピル)-4-クロロ-1*H*-イミダゾ[4, 5-c]キノリン・酢酸塩60mg(0.187mmol)、メタノール10ml及び液体アンモニア5mlを、1晩150°Cにて加熱攪拌した。反応液を減圧下に濃縮し、残渣を少量の水に溶解し、1N-水酸化ナトリウム水溶液0.5mlを加えた。濾取した析出物をエタノールから再結晶して、下に示す1-(3-アミノプロピル)-1*H*-イミダゾ[4, 5-c]キノリン-4-アミン11mg(0.0455mmol)を淡黄色綿状結晶(mp: 243~245°C(分解))として得た。

10



このものの分光学的データは以下の通りである。

IR (KBr) cm<sup>-1</sup>: 3320, 3170, 1650.

15 <sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ (ppm): 1.93 (2H, m), 2.57 (2H, t, J=6.6Hz), 4.64 (2H, t, J=7.0Hz), 6.55 (2H, s), 7.26 (1H, t, J=7.2Hz), 7.44 (1H, t, J=7.4Hz), 7.62 (1H, d, J=8.0Hz), 8.12 (1H, d, J=8.0Hz), 8.19 (1H, s)。

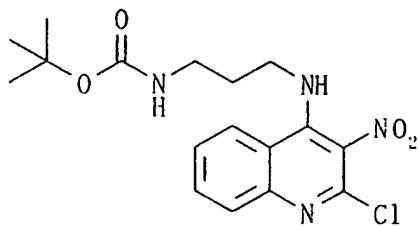
20 (実施例6)

4-[3-(tert-ブトキシカルボニルアミノ)プロピルアミノ]-2-クロロ-3-ニトロキノリン

2, 4-ジクロロ-3-ニトロキノリン0.59g(2.41mmol)及びN-(tert-ブトキシカルボニル)-1, 3-プロパンジアミン0.42g(2.41mmol)をトリエチルアミン10ml中、70°Cに加熱して1.5時間攪拌した。減圧下

25

にトリエチルアミンを留去し、残渣を塩化メチレンに溶解し、水洗、乾燥 ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ) 後、減圧下に溶媒を留去した。残渣をメタノールでトリチュレートして濾取し、下に示す4-[3-(tert-ブトキシカルボニルアミノ)プロピルアミノ]-2-クロロ-3-ニトロキノリン0.61g (1.60mmol) を黄色結晶 (m.p.: 159~161°C) として得た。



このものの分光学的データは以下の通りである。

IR (KBr)  $\text{cm}^{-1}$ : 3310, 1680, 1580.

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 1.50 (9H, s), 1.77 (2H, m), 3.27 (2H, q,  $J = 6.1\text{Hz}$ ), 3.36 (2H, q,  $J = 6.0\text{Hz}$ ), 4.82 (1H, br), 7.37 (1H, br), 7.55 (1H, t,  $J = 7.8\text{Hz}$ ), 7.72 (1H, t,  $J = 7.7\text{Hz}$ ), 7.89 (1H, d,  $J = 8.2\text{Hz}$ ), 8.27 (1H, d,  $J = 8.4\text{Hz}$ )。

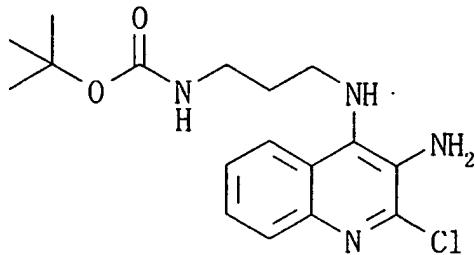
(実施例7)

3-アミノ-4-[3-(tert-ブトキシカルボニルアミノ)プロピルアミノ]-2-クロロキノリン

4-[3-(tert-ブトキシカルボニルアミノ)プロピルアミノ]-2-クロロ-3-ニトロキノリン0.27g (0.70mmol) をエタノール7mlに溶解し、塩化すず[II]・2水和物0.55g (2.45mmol) を加え1時間加熱還流した。冷却後、反応液を2N-アンモニア水中に注ぎ、クロロホルムで2回抽出し、洗浄(食塩水)、乾燥( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ )後、減圧下に溶媒を留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー( $n$ -ヘキサン:酢酸エチル=1:1(v/v))で精

製して、下に示す3-アミノ-4-[3-(tert-ブトキシカルボニルアミノ)プロピルアミノ]-2-クロロキノリン0.15g(0.428mmol)を淡黄色結晶として得た。

5



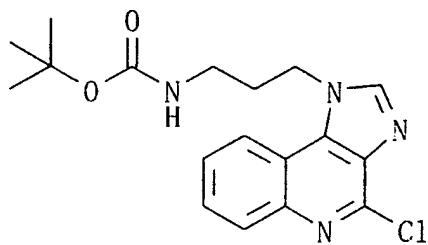
このものの分光学的データは以下の通りである。

10  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm) : 1.49 (9H, s), 1.73 (2H, m), 3.29 (2H, t,  $J = 6.2\text{Hz}$ ), 3.35 (2H, q,  $J = 6.0\text{Hz}$ ), 4.28 (2H, br), 4.60 (1H, br), 4.75 (1H, br), 7.44 (2H, m), 7.87 (1H, d,  $J = 7.6\text{Hz}$ ), 7.94 (1H, d,  $J = 7.6\text{Hz}$ )。

15 (実施例8)

1-[3-(tert-ブトキシカルボニルアミノ)プロピル]-4-クロロ-1H-イミダゾ[4, 5-c]キノリン

3-アミノ-4-[3-(tert-ブトキシカルボニルアミノ)プロピルアミノ]-2-クロロキノリン0.15g(0.428mmol)にトリエチルオルトホルメート0.36ml(2.14mmol)を加えて、100°Cで2時間さらに80°Cで1晩攪拌した。反応混合物を減圧下に濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(クロロホルム：メタノール=150:1~100:1(v/v))で精製して、下に示す1-[3-(tert-ブトキシカルボニルアミノ)プロピル]-4-クロロ-1H-イミダゾ[4, 5-c]キノリン0.14g(0.388mmol)を白色粉末(m.p.: 155~156°C)として得た。



5

このものの分光学的データは以下の通りである。

I R (KBr)  $\text{cm}^{-1}$  : 3380, 1680, 1520.

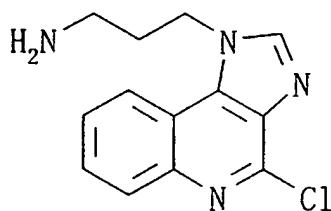
$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm) : 1.47 (9H, s), 2.22 (2H, m), 3.30 (2H, q,  $J = 6.4\text{Hz}$ ), 4.68 (2H, t,  $J = 7.2\text{Hz}$ ), 4.7 (1H, br), 7.66 (1H, t,  $J = 7.6\text{Hz}$ ), 7.72 (1H, t,  $J = 7.6\text{Hz}$ ), 8.09 (1H, s), 8.16 (1H, d,  $J = 8.4\text{Hz}$ ), 8.21 (1H, d,  $J = 8.4\text{Hz}$ )。

(実施例9)

1 - (3 - アミノプロピル) - 4 - クロロ - 1 H - イミダゾ [4, 5 - c] キノリン

15

1 - [3 - (tert - ブトキシカルボニルアミノ) プロピル] - 4 - クロロ - 1 H - イミダゾ [4, 5 - c] キノリン 50mg (0.139mmol) を塩化メチレン 3ml に溶解し、トリフルオロ酢酸 0.11ml (1.39mmol) を加え室温で 1 日攪拌した。反応液を減圧下に濃縮し、残渣に 1N - 水酸化ナトリウム水溶液 1ml 及び食塩水を加え、クロロホルムで 5 回抽出し、乾燥 ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ) 後、減圧下に濃縮した。残渣をジエチルエーテル (塩化メチレンを少量含む) でトリチュレートして析出物を濾取し、下に示す 1 - (3 - アミノプロピル) - 4 - クロロ - 1 H - イミダゾ [4, 5 - c] キノリン 14mg (0.0536mmol) を白色粉末として得た。



このものの分光学的データは以下の通りである。

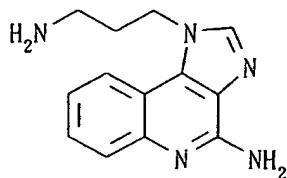
IR (KBr)  $\text{cm}^{-1}$  : 3400, 1590, 1510.

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3 + \text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  (ppm) : 2.06 (2H, m),  
2.72 (2H, t,  $J = 6.8\text{Hz}$ ), 2.98 (2H, br), 4.64 (2H,  
t,  $J = 7.0\text{Hz}$ ), 7.57 (1H, t,  $J = 7.6\text{Hz}$ ), 7.61 (1H, t,  
 $J = 7.6\text{Hz}$ ), 8.03 (1H, s), 8.05 (1H, d,  $J = 8.0\text{Hz}$ ), 8.  
11 (1H, d,  $J = 8.0\text{Hz}$ )。

(実施例 10)

1 - (3 - アミノプロピル) - 1H - イミダゾ [4, 5 - c] キノリン - 4 - ア  
ミニ

オートクレーブ中、1 - (3 - アミノプロピル) - 4 - クロロ - 1H - イミダ  
ゾ [4, 5 - c] キノリン 14mg (0.0536mmol)、メタノール 5ml 及び液体  
アンモニア 3ml を、1 晩 150°C にて加熱攪拌した。反応液を減圧下濃縮し、残  
渣に 1N - 水酸化ナトリウム水溶液 0.3ml を加え析出物を濾取して、下に示す 1  
- (3 - アミノプロピル) - 1H - イミダゾ [4, 5 - c] キノリン - 4 - アミ  
ン 8mg (0.0331mmol) を得た。



このものの物性値は、実施例 5 の化合物と一致した。

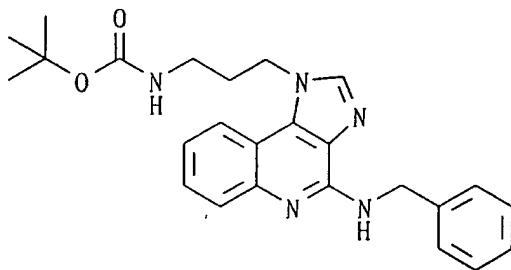
(実施例 11)

4-ベンジルアミノ-1-[3-(tert-ブトキシカルボニルアミノ)プロピル]-1H-イミダゾ[4, 5-c]キノリン

1-[3-(tert-ブトキシカルボニルアミノ)プロピル]-4-クロロ-1

H-イミダゾ[4, 5-c]キノリン 30mg (0.0831mmol) にベンジルアミン 1ml を加え、150°C にて 3 時間攪拌した。減圧下に過剰のベンジルアミンを留去し、1N-塩酸と食塩水を加え、塩化メチレンで 2 回抽出した。有機層を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で洗浄し、乾燥 ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ) 後、減圧下に溶媒を留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (クロロホルム:メタノール = 150 : 1 (v/v)) で精製して、下に示す 4-ベンジルアミノ-1-[3-(tert-ブトキシカルボニルアミノ)プロピル]-1H-イミダゾ[4, 5-c]キノリン 35mg (0.0811mmol) を白色粉末 (mp : 171 ~ 172.5°C) として得た。

15



このものの分光学的データは以下の通りである。

IR (KBr)  $\text{cm}^{-1}$  : 3330, 1700, 1590, 1540.

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm) : 1.46 (9H, s), 2.18 (2H, m), 3.25 (2H, m), 4.57 (2H, t,  $J = 7.0\text{Hz}$ ), 4.64 (1H, br), 4.95 (2H, d,  $J = 5.2\text{Hz}$ ), 6.05 (1H, br), 7.26 ~ 7.36 (4H, m), 7.47 (2H, d,  $J = 7.6\text{Hz}$ ), 7.51 (1H, t,  $J = 7.6\text{Hz}$ ), 7.82 (1H, s), 7.92 (2H, t,  $J = 8$ .

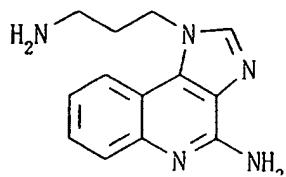
25

0 Hz)。

(実施例 1 2)

1 - (3-アミノプロピル)-1H-イミダゾ[4, 5-c]キノリン-4-アミン

5 4-ベンジルアミノ-1-[3-(tert-ブトキシカルボニルアミノ)プロピル]-1H-イミダゾ[4, 5-c]キノリン30mg (0.0695mmol) をギ酸3mlに溶解し、水酸化パラジウム-炭素 [20%] 0.1g を加え 1 日加熱還流した。反応液を濾過し減圧下に溶媒を留去した後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (クロロホルム：メタノール：32%酢酸 = 6 : 3 : 1 (v/v)) で精製して目的物の酢酸塩を得た後、アルカリ処理で遊離塩基を濾取し、下に示す1  
10 - (3-アミノプロピル)-1H-イミダゾ[4, 5-c]キノリン-4-アミン7mg (0.0290mmol) を微褐色粉末として得た。



このものの物性値は、実施例 5 の化合物と一致した。

(実施例 1 3)

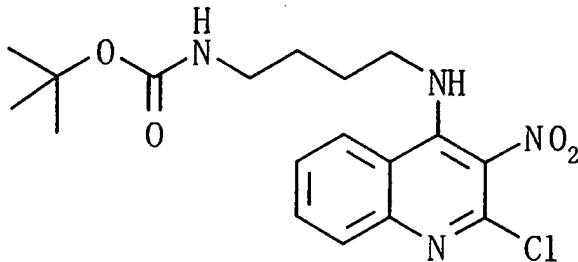
4 - [4 - (tert-ブトキシカルボニルアミノ) プチルアミノ] - 2 - クロロ-

20 3 - ニトロキノリン

2, 4-ジクロロ-3-ニトロキノリン0.72g (2.97mmol) 及びN-(tert-ブトキシカルボニル)-1, 4-ジアミノブタン0.56g (2.97mmol) をトリエチルアミン12ml中、70°Cに加熱して1.5時間攪拌した。減圧下に濃縮し、残渣を塩化メチレンに溶解し、水洗、乾燥 ( $\text{MgSO}_4$ ) 後、減圧下に溶媒を留去した。残渣をn-ヘキサン-ジエチルエーテル (1 : 1 (v/v)) でトリチュ

レートして濾取し、下に示す4-[4-(tert-ブトキシカルボニルアミノ)ブチルアミノ]-2-クロロ-3-ニトロキノリン0.97g(2.46mmol)を黄色粉末(mp:125~126.5°C)として得た。

5



このものの分光学的データは以下の通りである。

10 IR (KBr) cm<sup>-1</sup>: 3340, 3280, 1680, 1540, 1520.

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm): 1.46 (9H, s), 1.63 (2H, m), 1.78 (2H, m), 3.19 (2H, q, J=6.4Hz), 3.47 (2H, q, J=6.1Hz), 4.68 (1H, br), 6.41 (1H, br), 7.52 (1H, t, J=7.7Hz), 7.74 (1H, t, J=7.8Hz), 7.91 (1H, d, J=8.4Hz), 8.11 (1H, d, J=8.4Hz)。

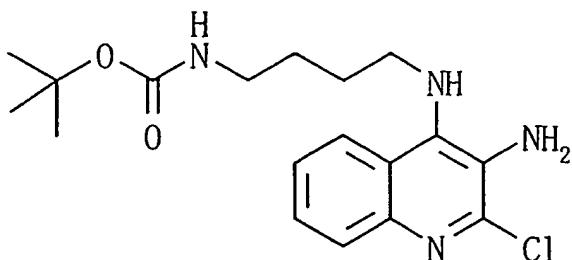
(実施例14)

3-アミノ-4-[4-(tert-ブトキシカルボニルアミノ)ブチルアミノ]-2-クロロキノリン

20 4-[4-(tert-ブトキシカルボニルアミノ)ブチルアミノ]-2-クロロ-3-ニトロキノリン0.5g(1.27mmol)をエタノール13mlに溶解し、塩化すず[II]・2水和物1.0g(4.43mmol)を加え1時間加熱還流した。反応液を2N-アンモニア水中に注ぎ、クロロホルムで2回抽出し、洗浄(食塩水)、乾燥(Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>)後、減圧下に溶媒を留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(n-ヘキサン:酢酸エチル=2:1(v/v))で精製して目的物を集め、溶媒留去後ジエチルエーテルでトリチュレートして、下に示す3-

アミノ-4-[4-(tert-ブトキシカルボニルアミノ) ブチルアミノ]-2-クロロキノリン 0.12 g (0.329 mmol) を橙色結晶として得た。

5



このものの分光学的データは以下の通りである。

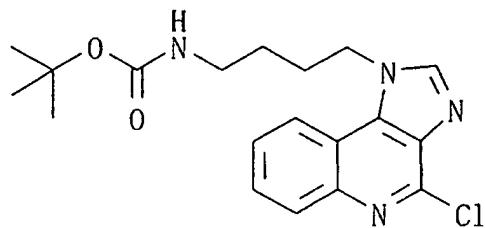
IR (KBr)  $\text{cm}^{-1}$  : 3270, 1680, 1540, 760.

10  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm) : 1.44 (9H, s), 1.64 (4H, m), 3.17 (2H, q,  $J = 6.0\text{Hz}$ ), 3.27 (2H, t,  $J = 6.6\text{Hz}$ ), 3.89 (1H, br), 4.15 (2H, br), 4.59 (1H, br), 7.47 (2H, m), 7.77 (1H, d,  $J = 7.6\text{Hz}$ ), 7.89 (1H, d,  $J = 7.2\text{Hz}$ )。

15 (実施例 15)

1-[4-(tert-ブトキシカルボニルアミノ) ブチル]-4-クロロ-1H-イミダゾ[4, 5-c]キノリン

3-アミノ-4-[4-(tert-ブトキシカルボニルアミノ) ブチルアミノ]-2-クロロキノリン 0.14 g (0.384 mmol) にトリエチルオルトホルメート 0.32 ml (1.92 mmol) を加え、100°Cに加熱して1晩攪拌した。反応混合物を減圧下に濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (クロロホルム:メタノール = 150 : 1 ~ 100 : 1 (v/v)) で精製して、下に示す 1-[4-(tert-ブトキシカルボニルアミノ) ブチル]-4-クロロ-1H-イミダゾ[4, 5-c]キノリン 0.12 g (0.321 mmol) を淡橙色粉末 (mp : 148 ~ 150°C) として得た。



5

このものの分光学的データは以下の通りである。

IR (KBr) cm<sup>-1</sup>: 1695, 1510.

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm) : 1.42 (9H, s), 1.62 (2H, m), 2.06 (2H, m), 3.21 (2H, q, J = 6.4 Hz), 4.58 (1H, br), 4.65 (2H, t, J = 7.4 Hz), 7.66 (1H, t, J = 7.2 Hz), 7.72 (1H, t, J = 7.6 Hz), 8.02 (1H, s), 8.13 (1H, d, J = 8.4 Hz), 8.21 (1H, d, J = 8.2 Hz).

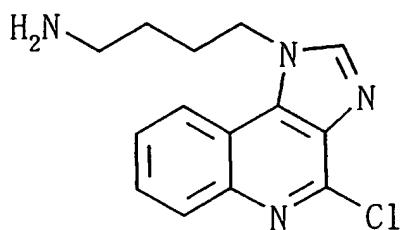
(実施例 16)

1 - (4 - アミノブチル) - 4 - クロロ - 1 H - イミダゾ [4, 5 - c] キノリ

15

ン

1 - [4 - (tert - ブトキシカルボニルアミノ) ブチル] - 4 - クロロ - 1 H - イミダゾ [4, 5 - c] キノリン 0.10 g (0.267 mmol) を塩化メチレン 6 ml に溶解し、トリフルオロ酢酸 0.21 ml (2.67 mmol) を加え室温で 1 晚搅拌した。反応液を減圧下に濃縮し、残渣に 1 N - 水酸化ナトリウム水溶液 2 ml 及び食塩水を加えてクロロホルムで 5 回抽出し、乾燥 (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) 後、減圧下に濃縮した。残渣をジエチルエーテル (塩化メチレンを少量含む) でトリチュレーントして析出物を濾取し、1 - (4 - アミノブチル) - 4 - クロロ - 1 H - イミダゾ [4, 5 - c] キノリン 4.5 mg (0.164 mmol) を淡橙色粉末として得た。



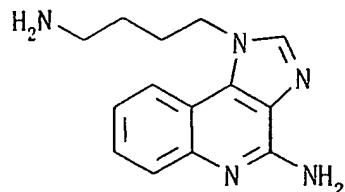
5 このものの分光学的データは以下の通りである。

IR (KBr)  $\text{cm}^{-1}$  : 3400, 2950, 1670, 1520, 1360.  
 $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm) : 1.51 (2H, m), 1.96 (2H, m), 2.66 (2H, t,  $J = 7.2\text{Hz}$ ), 3.03 (2H, br), 4.53 (2H, t,  $J = 7.4\text{Hz}$ ), 7.56 (1H, t,  $J = 7.4\text{Hz}$ ), 7.60 (1H, t,  $J = 7.5\text{Hz}$ ), 7.97 (1H, s); 8.02 (1H, d,  $J = 6.4\text{Hz}$ ), 8.04 (1H, d,  $J = 6.4\text{Hz}$ ).

(実施例 17)

1 - (4 - アミノブチル) - 1H - イミダゾ [4, 5 - c] キノリン - 4 - アミ  
 ニ

15 オートクレーブ中、1 - (4 - アミノブチル) - 4 - クロロ - 1H - イミダゾ [4, 5 - c] キノリン 4.0 mg (0.0146 mmol)、メタノール 8 ml 及び液体アンモニア 4 ml を、1 晩 150°C にて加熱攪拌した。反応液を減圧下濃縮し、残渣を少量の水に溶解し、1 N - 水酸化ナトリウム水溶液 0.5 ml を加えた。析出物を濾取しエタノールから再結晶して、1 - (4 - アミノブチル) - 1H - イミダゾ [4, 5 - c] キノリン - 4 - アミン 1.4 mg (0.00548 mmol) を淡黄緑色結晶 (mp : 227 ~ 230.5°C (分解)) として得た。



このものの分光学的データは以下の通りである。

I R (KBr)  $\text{cm}^{-1}$  : 3340, 3180, 1650, 1530, 1400.

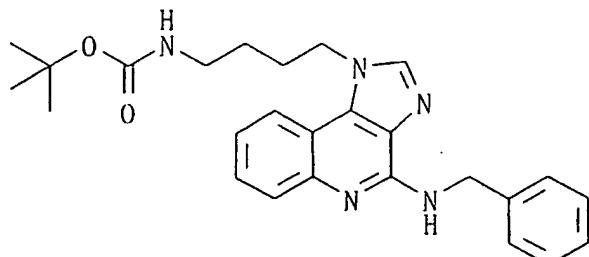
$^1\text{H-NMR}$  (DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta$  (ppm) : 1.30 (2H, br), 1.39 (2H, m), 1.89 (2H, m), 2.55 (2H, t, J = 6.8Hz), 4.59 (2H, t, J = 7.0Hz), 6.56 (2H, br), 7.26 (1H, t, J = 7.4Hz), 7.44 (1H, t, J = 7.7Hz), 7.62 (1H, d, J = 8.0Hz), 8.05 (1H, d, J = 8.0Hz), 8.19 (1H, s)。

(実施例18)

4-ベンジルアミノ-1-[4-(tert-ブトキシカルボニルアミノ)ブチル]

10 -1H-イミダゾ[4, 5-c]キノリン

1-[4-(tert-ブトキシカルボニルアミノ)ブチル]-4-クロロ-1H-イミダゾ[4, 5-c]キノリン70mg (0.187mmol) にベンジルアミン2mlを加え、150°Cに加熱して3時間攪拌した。減圧下に過剰のベンジルアミンを留去し、1N-塩酸及び食塩水を加え塩化メチレンで2回抽出した。有機層を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で洗浄し、乾燥(Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>)後、減圧下に溶媒を留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(クロロホルム:メタノール=150:1(v/v))で精製して、下に示す4-ベンジルアミノ-1-[4-(tert-ブトキシカルボニルアミノ)ブチル]-1H-イミダゾ[4, 5-c]キノリン79mg (0.177mmol)を白色粉末(m.p.: 151~153.5°C)として得た。



このものの分光学的データは以下の通りである。

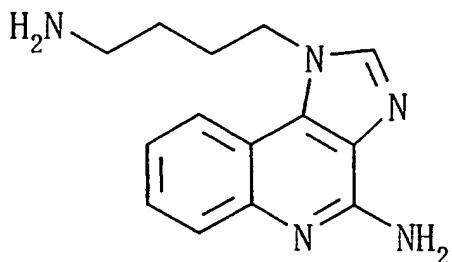
I R (KBr)  $\text{cm}^{-1}$  : 3380, 3310, 2930, 1680, 1595, 1540, 1245, 1160。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm) : 1.42 (9H, s), 1.58 (2H, m), 2.02 (2H, m), 3.18 (2H, m), 4.55 (2H, t,  $J = 7.4\text{Hz}$ ), 4.55 (1H, br), 4.95 (2H, d,  $J = 5.6\text{Hz}$ ), 6.03 (1H, t,  $J = 5.6\text{Hz}$ ), 7.23~7.36 (4H, m), 7.47 (2H, d,  $J = 7.6\text{Hz}$ ), 7.51 (1H, t,  $J = 7.8\text{Hz}$ ), 7.75 (1H, s), 7.90 (2H, d,  $J = 8.0\text{Hz}$ )。

10 (実施例 19)

1-(4-アミノブチル)-1*H*-イミダゾ[4, 5-c]キノリン-4-アミン

4-ベンジルアミノ-1-[4-(tert-ブトキシカルボニルアミノ)ブチル]-1*H*-イミダゾ[4, 5-c]キノリン 6.7mg (0.150mmol) をギ酸5mlに溶解し、水酸化パラジウム-炭素 [20%] 0.15g を加え2日間加熱還流した。反応液を濾過し、減圧下に溶媒を留去した後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (クロロホルム:メタノール:32%酢酸=6:3:1(v/v)) で精製して目的物の酢酸塩を得、アルカリ処理して固体を濾取し、下に示す1-(4-アミノブチル)-1*H*-イミダゾ[4, 5-c]キノリン-4-アミン 1.4mg (0.0548mmol) を微褐色粉末として得た。



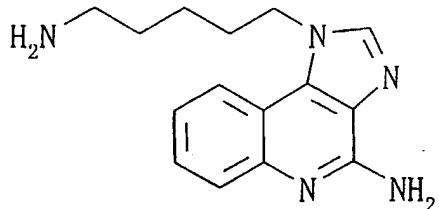
このものの物性値は、実施例 17 の化合物と一致した。

(実施例 20)

1 - (5-アミノペンチル) - 1 H-イミダゾ [4, 5-c] キノリン-4-ア  
ミン

5 2, 4-ジクロロ-3-ニトロキノリンとN-(tert-ブトキシカルボニル)  
-1, 5-ジアミノペンタンを出発原料に用いて、実施例 13～17 記載の方法  
と同様にして、下に示す 1 - (5-アミノペンチル) - 1 H-イミダゾ [4, 5  
-c] キノリン-4-アミンを合成した。

10



このものの分光学的データは以下の通りである。

IR (KBr) cm<sup>-1</sup> : 3320, 3150, 2950, 1650, 1580,  
15 1520, 1480, 1420, 1400, 1250, 760.

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ (ppm) : 1.36 (4H, m), 1.86  
(2H, m), 2.50 (2H, m), 4.58 (2H, t, J = 7.2 Hz), 6.  
55 (2H, s), 7.26 (1H, t, J = 7.6 Hz), 7.44 (1H, t, J  
= 7.2), 7.62 (1H, d, J = 8.4 Hz), 8.02 (1H, d, J = 8.0 Hz),  
20 8.19 (1H, s)。

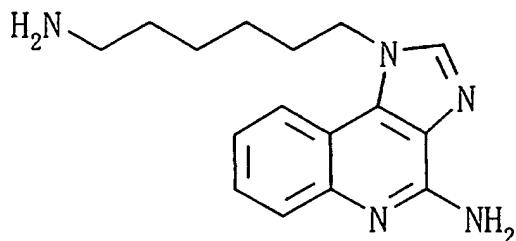
(実施例 21)

1 - (6-アミノヘキシル) - 1 H-イミダゾ [4, 5-c] キノリン-4-ア  
ミン

2, 4-ジクロロ-3-ニトロキノリンとN-(tert-ブトキシカルボニル)  
-1, 6-ジアミノヘキサンを出発原料に用いて、実施例 13～17 記載の方法

と同様にして、下に示す 1-(6-アミノヘキシル)-1H-イミダゾ[4, 5-c]キノリン-4-アミンを合成した。

5



このものの分光学的データは以下の通りである。

IR (KBr)  $\text{cm}^{-1}$  : 3330, 3140, 2940, 1650, 1580,  
10 1530, 1480, 1395, 1250, 750.

$^1\text{H-NMR}$  (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  (ppm) : 1.31 (6H, m), 1.86  
(2H, m), 2.50 (2H, m), 4.58 (2H, t,  $J = 7.2\text{Hz}$ ), 6.  
54 (2H, s), 7.26 (1H, t,  $J = 7.6\text{Hz}$ ), 7.44 (1H, t,  $J$   
= 7.4Hz), 7.62 (1H, d,  $J = 8.4\text{Hz}$ ), 8.03 (1H, d,  $J = 8.$   
15 0Hz), 8.18 (1H, s)。

(実施例 22)

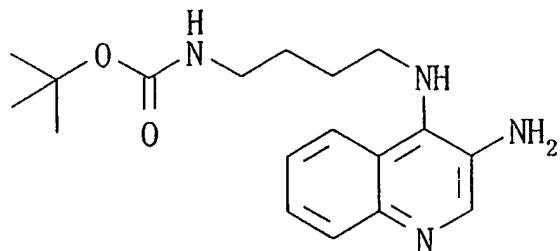
3-アミノ-4-[4-(tert-ブトキシカルボニルアミノ)ブチルアミノ]キノリン

4-[4-(tert-ブトキシカルボニルアミノ)ブチルアミノ]-2-クロロ  
20 -3-ニトロキノリン 38.69 g (97.98 mmol) をメタノール 900 ml に  
溶解し、10% パラジウム-炭素 10 g を加え、水素雰囲気下で 2 日攪拌した。  
反応液を濾過し、濾液を減圧下に濃縮した。残渣に炭酸水素ナトリウム水溶液を  
加え、クロロホルムで 2 回抽出した。有機層を食塩水で洗浄し、乾燥 ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ) 後、溶媒を留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (クロロホルム : メタノール = 50 : 1 ~ 10 : 1 (v/v)) で精製して、以下に示す 3-アミ

## ノ-4-[4-(tert-ブトキシカルボニルアミノ) ブチルアミノ] キノリン2

1. 37 g (64. 67 mmol) を緑褐色非晶物質として得た。

5



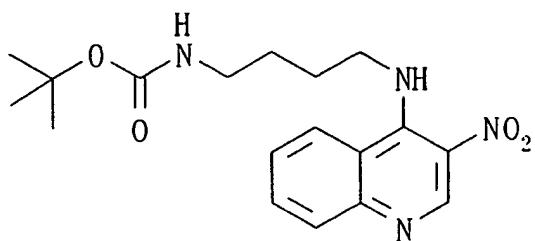
このものの分光学的データは以下の通りである。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm) : 1.44 (9H, s), 1.64 (4H, m), 3.16 (2H, m), 3.26 (2H, t, J = 6.8 Hz), 3.8 (2H, br), 4.6 (1H, br), 7.45 (2H, m), 7.82 (1H, m), 7.97 (1H, m), 8.47 (1H, s)。

(実施例23)

4-[4-(tert-ブトキシカルボニルアミノ) ブチルアミノ]-3-ニトロキノリン

N-(tert-ブトキシカルボニル)-1,4-ジアミノブタン3.59 g (19.08 mmol) をトリエチルアミン70 mlに溶解し、4-クロロ-3-ニトロキノリン3.79 g (18.17 mmol) を加え、70°Cに加熱して4時間攪拌した。反応混合物を減圧下に濃縮し、残渣をクロロホルムに溶解し、水洗、乾燥 (MgSO<sub>4</sub>) 後、減圧下に溶媒を留去した。残渣をジエチルエーテルでトリチュレートして濾取し、下に示す4-[4-(tert-ブトキシカルボニルアミノ) ブチルアミノ]-3-ニトロキノリン5.77 g (16.01 mmol) を黄色固体として得た。



5

このものの分光学的データは以下の通りである。

I R (KBr)  $\text{cm}^{-1}$  : 3 3 3 0, 2 9 8 0, 1 7 1 0, 1 6 0 0, 1 5 1 0,  
1 2 6 0, 1 1 8 0, 1 1 3 0, 7 6 0, 7 0 0。

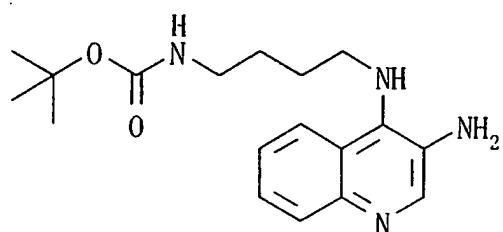
$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm) : 1.44 (9 H, s), 1.68 (2 H,  
m), 1.88 (2 H, m), 3.21 (2 H, q,  $J = 6.5\text{Hz}$ ), 3.99 (2  
H, q,  $J = 6.3\text{Hz}$ ), 4.60 (1 H, br), 7.49 (1 H, t,  $J = 7.  
6\text{Hz}$ ), 7.77 (1 H, t,  $J = 7.6\text{Hz}$ ), 8.00 (1 H, d,  $J = 8.4\text{Hz}$ ),  
8.30 (1 H, d,  $J = 8.8\text{Hz}$ ), 9.37 (1 H, s), 9.69 (1 H,  
br)。

15 (実施例 24)

3-アミノ-4-[4-(tert-ブトキシカルボニルアミノ) ブチルアミノ] キ  
ノリン

4-[4-(tert-ブトキシカルボニルアミノ) ブチルアミノ]-3-ニトロ  
キノリン 1.80 g (5.0 mmol) をメタノール 30 ml と酢酸エチル 10 ml の混  
合溶媒に溶解し、10% パラジウム-炭素 0.5 g を加え、水素雰囲気下で 1 晚  
攪拌した。反応液を濾過して、濾液を減圧下に濃縮した。残渣をシリカゲルカラ  
ムクロマトグラフィー (クロロホルム:メタノール = 50:1 ~ 10:1 (v/v))  
で精製して、下に示す 3-アミノ-4-[4-(tert-ブトキシカルボニルアミ  
ノ) ブチルアミノ] キノリン 1.15 g (3.48 mmol) を褐色非晶物質として  
得た。

61



5 このものの物性値は実施例 2 2 の化合物と一致した。

(実施例 2 5)

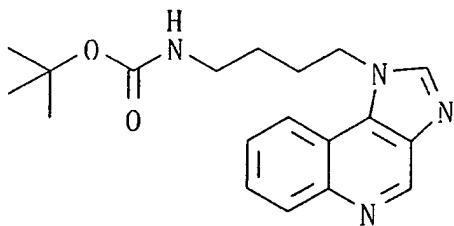
1 - [4 - (tert - プ - キシカルボニルアミノ) ブチル] - 1 H - イミダゾ [4,

5 - c] キノリン

3 - アミノ - 4 - [4 - (tert - プ - キシカルボニルアミノ) ブチルアミノ]

10 キノリン 2 1. 37 g (64. 67 mmol) をオルト - き酸トリエチル 4 3. 0 ml (258. 7 mmol) 中で、100°Cに加熱して 5 時間攪拌した。反応液を濃縮乾固し、ジエチルエーテルでトリチュレートして濾取し、下に示す 1 - [4 - (tert - プ - キシカルボニルアミノ) ブチル] - 1 H - イミダゾ [4, 5 - c] キノリン 19. 49 g (57. 25 mmol) を微黄白色粉末として得た。

15



このものの分光学的データは以下の通りである。

20 IR (KBr)  $\text{cm}^{-1}$  : 3230, 3040, 2940, 1690, 1560, 1365, 1280, 1170, 880, 760.

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm) : 1.42 (9H, s), 1.62 (4H, m), 2.07 (2H, m), 3.21 (2H, m), 4.57 (1H, br), 4.65 (2H, t,  $J = 7.2\text{Hz}$ ), 7.66 (1H, t,  $J = 7.5\text{Hz}$ ), 7.72 (1H, t,  $J = 7.6\text{Hz}$ ), 7.99 (1H, s), 8.17 (1H, d,  $J =$

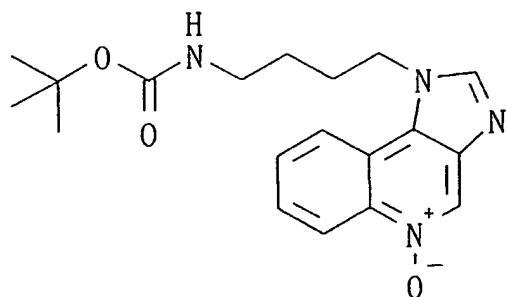
8.2 Hz), 8.30 (1 H, d, J = 8.4 Hz), 9.35 (1 H, s)。

(実施例 26)

1 - [4 - (tert-ブトキシカルボニルアミノ) ブチル] - 1 H-イミダゾ [4, 5-c] キノリン-5-オキシド

5 1 - [4 - (tert-ブトキシカルボニルアミノ) ブチル] - 1 H-イミダゾ [4, 5-c] キノリン 19.47 g (57.19 mmol) を塩化メチレン 500 mL に溶解し、m-クロロ過安息香酸 [70%] 15.51 g (62.91 mmol) を加え、室温で 1 晚攪拌した。反応液に炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、クロロホルムで 2 回抽出した。有機層を食塩水で洗浄後、乾燥 ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ) した。減压下に溶媒を留去した後、残渣をアルミナカラムクロマトグラフィー (クロロホルム : メタノール = 50 : 1 ~ 10 : 1 (v/v)) で精製した。最後にジエチルエーテルでトリチュレートして濾取し、下に示す 1 - [4 - (tert-ブトキシカルボニルアミノ) ブチル] - 1 H-イミダゾ [4, 5-c] キノリン-5-オキシド 15.88 g (44.55 mmol) を黄白色粉末として得た。

15



20

このものの分光学的データは以下の通りである。

IR (KBr)  $\text{cm}^{-1}$  : 3280, 2970, 1710, 1540, 1365, 1250, 1170, 1140, 850, 760, 630。

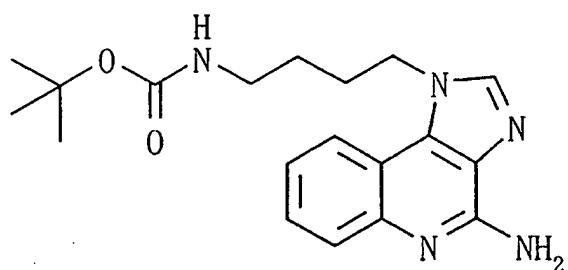
25  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm) : 1.42 (9 H, s), 1.63 (2 H, m), 2.06 (2 H, m), 3.22 (2 H, m), 4.63 (2 H, t, J = 7.2 Hz), 7.79 (2 H, m), 8.00 (1 H, s), 8.15 (1 H,

m) , 9.06 (1H, m) , 9.08 (1H, s)。

(実施例27)

1 - [4 - (tert-ブトキシカルボニルアミノ) ブチル] - 1 H-イミダゾ [4, 5-c] キノリン-4-アミン

5 1 - [4 - (tert-ブトキシカルボニルアミノ) ブチル] - 1 H-イミダゾ [4, 5-c] キノリン-5-オキシド 15.87 g (44.52 mmol) を塩化メチレン 400ml に溶解し、氷冷下、濃アンモニア水 [29%] 200ml を加え、さらに p-トルエンスルホニルクロライド 9.34 g (48.98 mmol) を塩化メチレン 50ml に溶解した溶液を加えて 30 分間攪拌し、室温に昇温してさらに 10 2 時間攪拌した。反応液を分離し、有機層を食塩水で洗浄後、乾燥 ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ) し、溶媒を留去した。残渣をクロロホルムでトリチュレートして濾取し、下に示す 1 - [4 - (tert-ブトキシカルボニルアミノ) ブチル] - 1 H-イミダゾ [4, 5-c] キノリン-4-アミン 7.10 g (19.97 mmol) を微黄白色固体として得た。



20 このものの分光学的データは以下の通りである。

IR (KBr)  $\text{cm}^{-1}$  : 3440, 3380, 3110, 2980, 1710, 1650, 1530, 1260, 1160, 760。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm) : 1.43 (9H, s), 1.60 (2H, m), 2.03 (2H, m), 3.19 (2H, m), 4.57 (2H, t,  $J = 7.2 \text{ Hz}$ ) , 4.58 (1H, br), 5.46 (2H, br), 7.34 (1H,

t, J = 7.6 Hz), 7.53 (1 H, t, J = 7.7 Hz), 7.82 (1 H, s), 7.83 (1 H, d, J = 8.4 Hz), 7.93 (1 H, d, J = 8.2 Hz)。

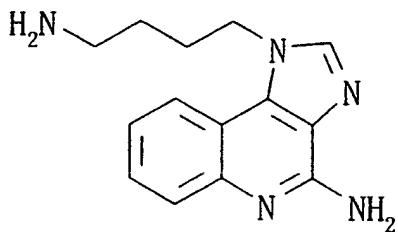
## (実施例 28)

1 - (4-アミノブチル) - 1H-イミダゾ [4, 5-c] キノリン-4-アミ

5 ン

1 - [4 - (tert-ブトキシカルボニルアミノ) ブチル] - 1H-イミダゾ [4, 5-c] キノリン-4-アミン 16.04 g (45.13 mmol) にトリフルオロ酢酸 100 ml を加え、室温で 1 晩攪拌した。反応液を濃縮乾固し、2 N - 水酸化ナトリウム水溶液 120 ml を加えて攪拌した。析出物を濾取し、水及びジエチルエーテルで洗浄して、1 - (4-アミノブチル) - 1H-イミダゾ [4, 5-c] キノリン-4-アミン 9.64 g (37.76 mmol) を淡黄白色固体として得た。

15



このものの物性値は実施例 17 の化合物と一致した。

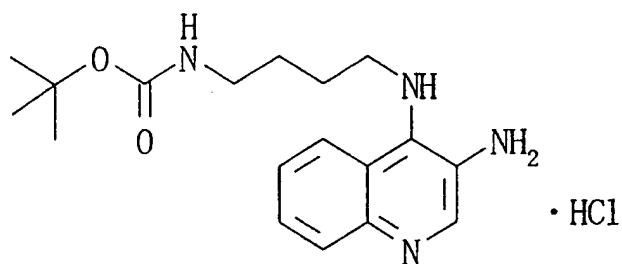
## (実施例 29)

20 3-アミノ-4-[4-(tert-ブトキシカルボニルアミノ) ブチルアミノ] キノリン・塩酸塩

4 - [4 - (tert-ブトキシカルボニルアミノ) ブチルアミノ] - 2 - クロロ - 3 - ニトロキノリン 2.50 g (6.33 mmol) をメタノール 65 ml に溶解し、10% パラジウム - 炭素 1 g を加え、水素雰囲気下で 1 日攪拌した。反応液を濾過し、減圧下に濃縮した後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (クロ

ロホルム：メタノール=10:1(v/v)で精製した。最後にジエチルエーテルでトリチュレートして濾取し、下に示す3-アミノ-4-[4-(tert-ブトキシカルボニルアミノ)ブチルアミノ]キノリン・塩酸塩1.75g(4.77mmol)1)を黄色固体として得た。

5



10 このものの分光学的データは以下の通りである。

IR (KBr)  $\text{cm}^{-1}$ : 3340, 2970, 1690, 1590, 1530, 1170。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 1.40 (9H, s), 1.68 (2H, m), 1.94 (2H, m), 3.17 (2H, m), 3.91 (2H, m), 5.04 (1H, br), 5.4 (2H, br), 7.10 (1H, br), 7.28 (1H, t,  $J=7.6\text{Hz}$ ), 7.51 (1H, t,  $J=7.6\text{Hz}$ ), 8.03 (2H, t,  $J=8.2\text{Hz}$ ), 8.57 (1H, s)。

(実施例30)

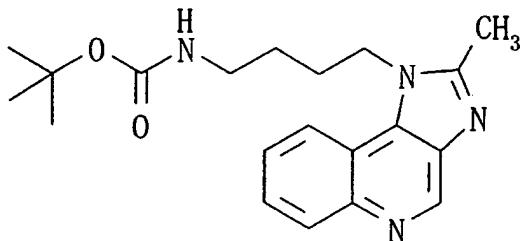
1-[4-(tert-ブトキシカルボニルアミノ)ブチル]-2-メチル-1H-イミダゾ[4,5-c]キノリン

3-アミノ-4-[4-(tert-ブトキシカルボニルアミノ)ブチルアミノ]キノリン・塩酸塩0.66g(1.80mmol)をオルト酢酸トリエチル1.47ml(8.0mmol)中で、100°Cに加熱して1晩攪拌した。反応混合物を濃縮乾固し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(クロロホルム：メタノール=100:1~50:1(v/v))で精製して、下に示す1-[4-(tert-ブトキシカルボニルアミノ)ブチル]-2-メチル-1H-イミダゾ[4,5-c]キノリン・塩酸塩0.50g(1.25mmol)を得た。

25

カルボニルアミノ) ブチル] - 2 - メチル - 1 H - イミダゾ [4, 5 - c] キノリン 0. 55 g (1. 55 mmol) を淡黄色固体として得た。

5



このものの分光学的データは以下の通りである。

IR (KBr)  $\text{cm}^{-1}$  : 3240, 2970, 1700, 1550, 1360,  
10 1280, 1170, 760.

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm) : 1.42 (9H, s), 1.69 (2H, m), 2.01 (2H, m), 2.72 (3H, s), 3.21 (2H, m), 4.56 (2H, t,  $J = 7.8\text{Hz}$ ), 4.57 (1H, br), 7.63 (1H, t,  $J = 7.5\text{Hz}$ ), 7.68 (1H, t,  $J = 7.6\text{Hz}$ ), 8.13 (1H, d,  $J = 8.0\text{Hz}$ ), 8.28 (1H, d,  $J = 8.2\text{Hz}$ ), 9.25 (1H, s)。  
15

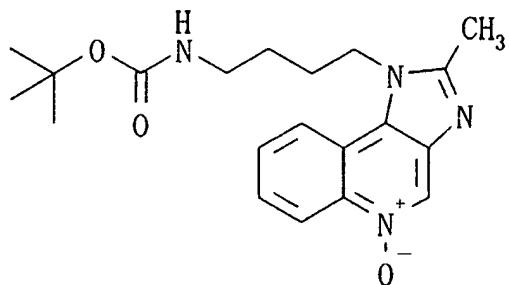
(実施例 3 1)

1 - [4 - (tert - プトキシカルボニルアミノ) ブチル] - 2 - メチル - 1 H - イミダゾ [4, 5 - c] キノリン - 5 - オキシド

1 - [4 - (tert - プトキシカルボニルアミノ) ブチル] - 2 - メチル - 1 H - イミダゾ [4, 5 - c] キノリン 0. 15 g (0. 423 mmol) を酢酸エチル 5ml とクロロホルム 5ml の混合溶媒に溶解し、32% 過酢酸 0. 11 ml (0. 508 mmol) を加え、50°C に加熱して 3 時間攪拌した。反応液を炭酸水素ナトリウム水溶液に注ぎ、クロロホルムで抽出し、乾燥 ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ) 後、減圧下に濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (クロロホルム : メタノール = 20 : 1 (v/v)) で精製して、下に示す 1 - [4 - (tert - プトキシカルボニ

ルアミノ) ブチル] - 2 - メチル - 1 H - イミダゾ [4, 5 - c] キノリン - 5  
- オキシド 0. 13 g (0. 351 mmol) を白色固体として得た。

5



このものの分光学的データは以下の通りである。

IR (KBr)  $\text{cm}^{-1}$  : 3230, 2980, 1710, 1540, 1440,  
10 1370, 1280, 1170, 880, 770.

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm) : 1.42 (9H, s), 1.70 (2H, m), 2.00 (2H, m), 2.70 (3H, s), 3.23 (2H, m), 4.53 (2H, t,  $J = 7.8\text{Hz}$ ), 4.63 (1H, br), 7.76 (2H, m), 8.12 (1H, m), 9.01 (1H, s), 9.06 (1H, m).

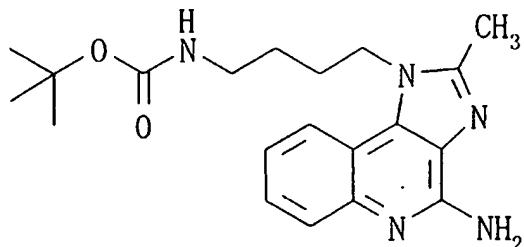
15 (実施例 3-2)

1 - [4 - (tert - ブトキシカルボニルアミノ) ブチル] - 2 - メチル - 1 H -  
イミダゾ [4, 5 - c] キノリン - 4 - アミン

1 - [4 - (tert - ブトキシカルボニルアミノ) ブチル] - 2 - メチル - 1 H -  
イミダゾ [4, 5 - c] キノリン - 5 - オキシド 0. 124 g (0. 335 mmol)  
20 1) を塩化メチレン 3 ml に溶解し、氷冷化、濃アンモニア水 [29%] 2 ml さらに  
p - トルエンスルホニル クロライド 70 mg (0. 368 mmol) を塩化メチレン 1  
ml に溶解した溶液を加え、30 分間攪拌し、室温に戻してさらに 3 時間攪拌した。  
反応液に食塩水を加え、クロロホルムで抽出し、乾燥 ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ) 後、溶媒を  
留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (クロロホルム : メタノー  
ル = 30 : 1 ~ 20 : 1 (v/v)) で精製して、1 - [4 - (tert - ブトキシカルボ

ニルアミノ) ブチル] - 2 - メチル - 1 H - イミダゾ [4, 5 - c] キノリン -  
4 - アミノ 0.114 g (0.309 mmol) を淡褐色固体として得た。

5



このものの分光学的データは以下の通りである。

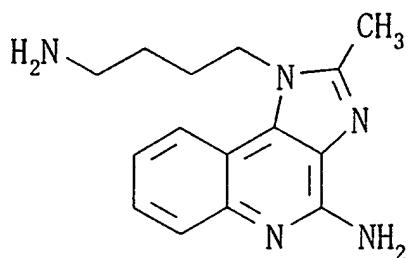
IR (KBr)  $\text{cm}^{-1}$  : 3460, 3370, 3100, 1710, 1640,  
10 1540, 1380, 1260, 1170, 750.

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm) : 1.42 (9H, s), 1.66 (2H, m), 1.97 (2H, m), 2.65 (3H, s), 3.20 (2H, m), 4.47 (2H, t,  $J = 7.6\text{ Hz}$ ), 4.58 (1H, br), 5.39 (2H, br), 7.32 (1H, t,  $J = 7.6\text{ Hz}$ ), 7.50 (1H, t,  $J = 7.7\text{ Hz}$ ), 15 7.82 (1H, d,  $J = 8.4\text{ Hz}$ ), 7.90 (1H, d,  $J = 8.2\text{ Hz}$ )。

(実施例 33)

1 - (4 - アミノブチル) - 2 - メチル - 1 H - イミダゾ [4, 5 - c] キノリ  
ン - 4 - アミン

1 - [4 - (tert - ブトキシカルボニルアミノ) ブチル] - 2 - メチル - 1 H  
20 - イミダゾ [4, 5 - c] キノリン - 4 - アミノ 98 mg (0.265 mmol) を原  
料として、実施例 28 と同様の方法によって、下に示す 1 - (4 - アミノブチ  
ル) - 2 - メチル - 1 H - イミダゾ [4, 5 - c] キノリン - 4 - アミノ 60 mg  
(0.223 mmol) を微褐色固体として得た。



5

このものの分光学的データは以下の通りである。

IR (KBr) cm<sup>-1</sup> : 3300, 3080, 1620, 1590, 1540,  
1480, 1430, 1380, 1260, 850, 750.

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ (ppm) : 1.48 (2H, m), 1.85  
10 (2H, m), 2.58 (2H, t, J = 7.0 Hz), 2.60 (3H, s), 4.  
49 (2H, t, J = 7.5 Hz), 6.45 (2H, s), 7.25 (1H, t, J  
= 7.6 Hz), 7.40 (1H, t, J = 7.8 Hz), 7.60 (1H, d, J = 8.  
0 Hz), 8.04 (1H, d, J = 8.0 Hz)。

(実施例34)

15 4-(4-フタルイミドブチルアミノ)-2-クロロ-3-ニトロキノリン

① N-(tert-ブトキシカルボニル)-1,4-ジアミノブタン 5.41 g  
(28.74 mmol) を 1,4-ジオキサン 100 ml に溶解し、N-カルボエトキシフタルイミド 4.86 g (28.74 mmol) を加え、45～60°C に加熱して  
4 時間攪拌した。反応液を減圧下に濃縮し、1N-塩酸を加え、酢酸エチルで抽出  
20 出した。食塩水で洗浄し、乾燥 (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) 後、溶媒を留去し、残渣をシリカ  
ゲルカラムクロマトグラフィー (クロロホルム : メタノール = 200 : 1 (v/v))  
で精製して、N-[4-(tert-ブトキシカルボニルアミノ)ブチル]フタルイ  
ミド 5.40 g (16.96 mmol) を白色固体として得た。このものの分光学的  
データは以下の通りである。

25 <sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm) : 1.43 (9H, s), 1.53 (2

H, m), 1.71 (2H, m), 3.16 (2H, m), 3.71 (2H, t, J = 7.0 Hz), 4.55 (1H, br), 7.71 (2H, dd, J = 5.8 Hz, 3.0 Hz), 7.84 (2H, dd, J = 5.4 Hz, 3.0 Hz).

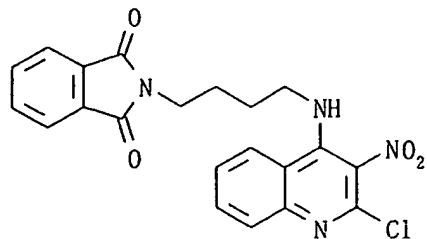
② N-[4-(tert-ブトキシカルボニルアミノ) ブチル] フタルイミド 5.

5 13 g (16.11 mmol) を塩化メチレン 100 ml に溶解し、トリフルオロ酢酸 6.21 ml (80.56 mmol) を加え、室温で 1 晩攪拌した。反応液を濃縮乾固し、さらに真空下で 50°C に加熱して乾燥し、N-(4-アミノブチル) フタルイミド・トリフルオロ酢酸塩 5.35 g (16.10 mmol) を淡褐色固体として得た。このものの分光学的データは以下の通りである。

10  $^1\text{H-NMR}$  (CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm) : 1.78 (4H, m), 3.13 (2H, m), 3.72 (2H, t, J = 6.2 Hz), 7.72 (2H, dd, J = 5.7 Hz, 3.1 Hz), 7.81 (2H, dd, J = 5.4 Hz, 3.0 Hz).

③ N-(4-アミノブチル) フタルイミド・トリフルオロ酢酸塩 5.26 g

(15.83 mmol) 及び 2,4-ジクロロ-3-ニトロキノリン 3.85 g (15.83 mmol) をトリエチルアミン 70 ml 中で、70°C に加熱して 1.5 時間攪拌した。反応液を減圧下に濃縮し、水を加え、塩化メチレンで抽出した。乾燥 (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) 後、溶媒を留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (クロロホルム : メタノール = 150 : 1 (v/v)) で精製した。最後にジエチルエーテルでトリチュレートして濾取し、下に示す 4-(4-フタルイミドブチルアミノ)-2-クロロ-3-ニトロキノリン 3.83 g (9.01 mmol) を黄色固体として得た。



このものの分光学的データは以下の通りである。

IR (KBr)  $\text{cm}^{-1}$  : 3410, 1770, 1710, 1580, 1530,  
1440, 1400, 1380, 1050, 760, 720。

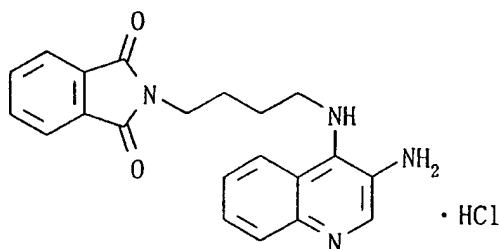
$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm) : 1.82 (4H, m), 3.50 (2H, m), 3.77 (2H, t,  $J = 6.6\text{Hz}$ ), 6.0 (1H, br), 7.55 (1H, t,  $J = 7.7\text{Hz}$ ), 7.73 (2H, dd,  $J = 5.4\text{Hz}, 3.0\text{Hz}$ ), 7.74 (1H, t,  $J = 7.7\text{Hz}$ ), 7.85 (2H, dd,  $J = 5.3\text{Hz}, 3.1\text{Hz}$ ), 7.91 (1H, d,  $J = 8.4\text{Hz}$ ), 7.98 (1H, d,  $J = 8.4\text{Hz}$ )。

(実施例35)

10 3-アミノ-4-(4-フタルイミドブチルアミノ)キノリン・塩酸塩

4-(4-フタルイミドブチルアミノ)-2-クロロ-3-ニトロキノリン2.0g (4.71mmol) をメタノール90mlと塩化メチレン60mlの混合溶媒に溶解し、10%パラジウム-炭素1gを加え水素雰囲気下で1晩攪拌した。反応液を濾過し、濾液を減圧下に濃縮した。残渣をメタノールでトリチュレートして濾取し、下に示す3-アミノ-4-(4-フタルイミドブチルアミノ)キノリン・塩酸塩1.33g (3.35mmol) を黄色固体として得た。

20



このものの分光学的データは以下の通りである。

IR (KBr)  $\text{cm}^{-1}$  : 3370, 3190, 2670, 1765, 1700,  
1580, 1520, 1410, 1380, 1330, 725。

25  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  (ppm) : 1.70 (2H, m), 2.08

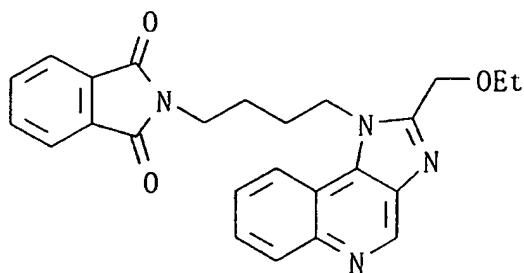
(2 H, m), 3.60 (2 H, m), 3.88 (2 H, m), 5.27 (2 H, br), 7.41 (1 H, br), 7.51 (1 H, t, J = 7.7 Hz), 7.70 (1 H, t, J = 7.8 Hz), 7.81 (1 H, d, J = 8.4 Hz), 7.84 (4 H, s), 8.18 (1 H, s), 8.35 (1 H, d, J = 8.8 Hz)。

5 (実施例 3 6)

2-エトキシメチル-1-(4-フタルイミドブチル)-1H-イミダゾ[4, 5-c]キノリン

3-アミノ-4-(4-フタルイミドブチルアミノ)キノリン・塩酸塩 0.66 g (1.66 mmol) にエトキシ酢酸 1.21 ml (12.82 mmol) を加え、10 20 °C に加熱して 7 時間攪拌した。冷却後、1 N-水酸化ナトリウム水溶液を加え、クロロホルムで 2 回抽出した。食塩水で洗浄し、乾燥 ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ) 後、減圧下に溶媒を留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (クロロホルム : メタノール = 150 : 1 (v/v)) で精製して、下に示す 2-エトキシメチル-1-(4-フタルイミドブチル)-1H-イミダゾ[4, 5-c]キノリン 0.59 g (1.38 mmol) を淡黄白色固体として得た。

20



このものの分光学的データは以下の通りである。

IR (KBr)  $\text{cm}^{-1}$  : 3460, 2980, 2940, 1770, 1700, 1400, 1360, 1330, 1100, 1040, 760, 730。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm) : 1.18 (3 H, t, J = 7.0 Hz),

25 1.96 (2 H, m), 2.08 (2 H, m), 3.59 (2 H, q, J = 6.9 Hz)

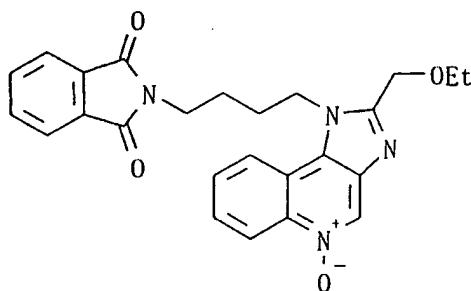
) , 3.79 (2H, t, J = 6.8 Hz) , 4.69 (2H, t, J = 7.9 Hz) ,  
 4.88 (2H, s) , 7.60 (1H, t, J = 7.5 Hz) , 7.66 (1H, t,  
 J = 7.8 Hz) , 7.72 (2H, dd, J = 5.6 Hz, 3.2 Hz) , 7.83 (2H,  
 dd, J = 5.4 Hz, 3.4 Hz) , 8.11 (1H, d, J = 8.0 Hz) , 8.26  
 5 (1H, d, J = 8.2 Hz) , 9.28 (1H, s) 。

(実施例 37)

2-エトキシメチル-1-(4-フタルイミドブチル)-1H-イミダゾ[4,  
5-c]キノリン-5-オキシド

2-エトキシメチル-1-(4-フタルイミドブチル)-1H-イミダゾ[4,  
 10 5-c]キノリン 0.57 g (1.33 mmol) を塩化メチレン 25 ml に溶解し、  
 m-クロロ過安息香酸 [70%] 0.36 g (1.46 mmol) を加え室温で 1 晚  
 攪拌した。反応液を炭酸水素ナトリウム水溶液に注ぎ、クロロホルムで抽出した。  
 水洗、乾燥 ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ) 後、溶媒を留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマト  
 グラフィー (クロロホルム : メタノール = 70 : 1 ~ 30 : 1 (v/v)) で精製した。  
 15 最後にジエチルエーテルでトリチュレートして濾取し、2-エトキシメチル-1  
 - (4-フタルイミドブチル)-1H-イミダゾ[4, 5-c]キノリン-5-  
 オキシド 0.52 g (1.17 mmol) を淡褐色固体として得た。

20



このものの分光学的データは以下の通りである。

IR (KBr)  $\text{cm}^{-1}$  : 3420, 2980, 1770, 1710, 1400,  
 25 1360, 1160, 1150, 1090, 890, 720.

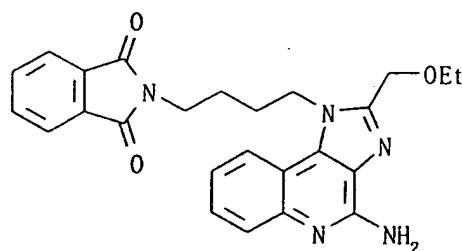
<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm) : 1.19 (3H, t, J = 7.0 Hz), 1.96 (2H, m), 2.06 (2H, m), 3.60 (2H, q, J = 7.1 Hz), 3.79 (2H, t, J = 6.8 Hz), 4.66 (2H, t, J = 7.8 Hz), 4.84 (2H, s), 7.73 (2H, dd, J = 5.4 Hz, 3.0 Hz), 7.74 (2H, m), 7.82 (2H, dd, J = 5.6 Hz, 3.2 Hz), 8.10 (1H, m), 9.02 (1H, s), 9.04 (1H, m)。

## (実施例38)

2-エトキシメチル-1-(4-フタルイミドブチル)-1H-イミダゾ[4, 5-c]キノリン-4-アミン

10 2-エトキシメチル-1-(4-フタルイミドブチル)-1H-イミダゾ[4, 5-c]キノリン-5-オキシド0.50g (1.12mol)を原料として、実施例27と同様の方法によって、下に示す2-エトキシメチル-1-(4-フタルイミドブチル)-1H-イミダゾ[4, 5-c]キノリン-4-アミン0.45g (1.01mmol)を淡黄白色固体として得た。

15



20 このものの分光学的データは以下の通りである。

IR (KBr) cm<sup>-1</sup> : 3340, 3170, 1770, 1710, 1620, 1540, 1400, 1080, 760, 720。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm) : 1.18 (3H, t, J = 6.8 Hz), 1.93 (2H, m), 2.05 (2H, m), 3.58 (2H, q, J = 6.9 Hz), 3.78 (2H, t, J = 6.8 Hz), 4.61 (2H, t, J = 7.8 Hz),

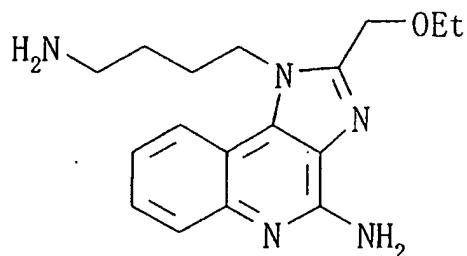
4.80 (2H, s), 5.45 (2H, br), 7.28 (1H, t, J = 7.4Hz), 7.48 (1H, t, J = 7.6Hz), 7.72 (2H, dd, J = 5.4Hz, 3.0Hz), 7.79 (1H, d, J = 8.6Hz), 7.83 (2H, dd, J = 5.2Hz, 3.2Hz), 7.88 (1H, d, J = 8.6Hz)。

5 (実施例39)

1-(4-アミノブチル)-2-エトキシメチル-1H-イミダゾ[4,5-c]キノリン-4-アミン

2-エトキシメチル-1-(4-フタルイミドブチル)-1H-イミダゾ[4,5-c]キノリン-4-アミン0.44g (0.992mmol) をエタノール20mlに溶解し、抱水ヒドラジン [80%] 0.30ml (4.96mmol) を加え、4時間加熱還流した。反応混合物を濃縮乾固し、0.5N-水酸化ナトリウム水溶液4mlを加えて攪拌した。析出物を濾取して水及びジエチルエーテルで洗浄し、真空中下乾燥して、下に示す1-(4-アミノブチル)-2-エトキシメチル-1H-イミダゾ[4,5-c]キノリン-4-アミン0.27g (0.861mmol)

15 を黄白色固体として得た。



20

このものの分光学的データは以下の通りである。

IR (KBr) cm<sup>-1</sup> : 3310, 3130, 1640, 1590, 1530, 1480, 1440, 1390, 1090, 750。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm) : 1.25 (3H, t, J = 7.2Hz),

25 1.66 (2H, m), 2.04 (2H, m), 2.80 (2H, t, J = 7.2Hz)

) , 3.61 (2H, q, J = 6.9Hz) , 4.60 (2H, t, J = 8.2Hz) , 4.81 (2H, s) , 5.43 (2H, br) , 7.34 (1H, t, J = 7.6Hz) , 7.53 (1H, t, J = 7.7Hz) , 7.83 (1H, d, J = 8.4Hz) , 7.97 (1H, d, J = 8.0Hz) 。

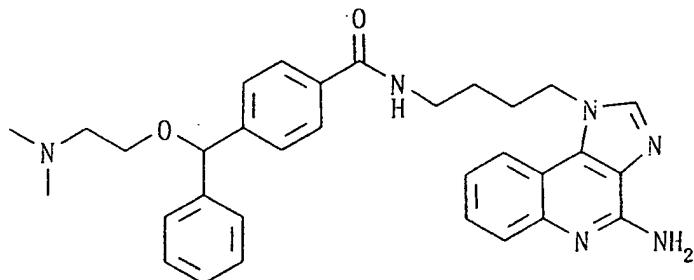
5 (実施例40)

1 - (4 - { [α - (2 -ジメチルアミノエトキシ) - α -フェニル - p -トルオイル] アミノ} ブチル) - 1 H -イミダゾ [4, 5 - c] キノリン - 4 -アミン

α - (2 -ジメチルアミノエトキシ) - α -フェニル - p -トルイル酸 0.44 g (1.47mmol) をクロロホルム 10ml に懸濁し、塩化チオニル 0.21ml (2.94mmol) を加え、2.5時間加熱還流した。反応液を減圧下濃縮し、酸クロライド体の粗生成物を得た。

1 - (4 -アミノブチル) - 1 H -イミダゾ [4, 5 - c] キノリン - 4 -アミン 0.38g (1.47mmol) をエタノール 22ml と水 15ml の混合溶媒に溶解し、1N - 水酸化ナトリウム水溶液 1.47ml を加えた。氷冷下、先に得られた酸クロライド体のクロロホルム 5ml 懸濁溶液を加え、20分間攪拌した。反応液を炭酸水素ナトリウム水溶液に注ぎ、クロロホルムさらにクロロホルム - メタノール (10 : 1 (v/v)) 混液で抽出した。有機層を乾燥 ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ) 後、溶媒留去し、残渣をアルミナカラムクロマトグラフィー (クロロホルム : メタノール = 200 : 1 ~ 30 : 1 (v/v)) で精製した。最後にエーテルでトリチュレートして濾取し、下に示す 1 - (4 - { [α - (2 -ジメチルアミノエトキシ) - α -フェニル - p -トルオイル] アミノ} ブチル) - 1 H -イミダゾ [4, 5 - c] キノリン - 4 -アミン 0.44g (0.820mmol) を微橙白色粉末 (mp : 110 ~ 114°C) として得た。

5



このものの分光学的データは以下の通りである。

IR (KBr)  $\text{cm}^{-1}$  : 3330, 2950, 1640, 1530, 1480,  
1400, 1310, 1250, 1100, 750, 700.

10       $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )     $\delta$  (ppm) : 1.70 (2H, m), 2.07 (2H, m), 2.27 (6H, s), 2.60 (2H, t,  $J = 6.0\text{Hz}$ ), 3.50 (2H, q,  $J = 6.6\text{Hz}$ ), 3.56 (2H, td,  $J = 6.0\text{Hz}, 2.4\text{Hz}$ ), 4.60 (2H, t,  $J = 7.2\text{Hz}$ ), 5.39 (1H, s), 5.46 (2H, br), 6.11 (1H, m), 7.23~7.33 (6H, m), 7.40 (2H, d,  $J = 8.4\text{Hz}$ ), 7.48 (1H, t,  $J = 7.7\text{Hz}$ ), 7.63 (2H, d,  $J = 8.4\text{Hz}$ ), 7.81 (1H, d,  $J = 8.4\text{Hz}$ ), 7.83 (1H, s), 7.92 (1H, d,  $J = 8.0\text{Hz}$ )。

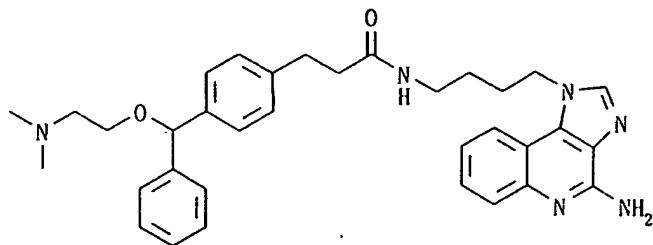
(実施例41)

1 - [4 - (3 - [4 - [ $\alpha$  - (2-ジメチルアミノエトキシ) ベンジル] フェニル) プロパノイルアミノ) ブチル] -1H-イミダゾ [4, 5-c] キノリン -4-アミン

3 - (4 - [ $\alpha$  - (2-ジメチルアミノエトキシ) ベンジル] フェニル) プロピオン酸 7.5mg (0.229mmol) を原料として、実施例22と同様の方法によつて、下に示す 1 - [4 - (3 - [4 - [ $\alpha$  - (2-ジメチルアミノエトキシ) ベンジル] フェニル) プロパノイルアミノ) ブチル] -1H-イミダゾ [4, 5-

c] キノリン-4-アミン 3.4 mg (0.0602 mmol) 微黄白色粉末として得た。

5



このものの分光学的データは以下の通りである。

IR (KBr)  $\text{cm}^{-1}$  : 3330, 2930, 1650, 1530, 1480,  
1400, 1250, 1100, 750, 700.

10       $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )     $\delta$  (ppm) : 1.47 (2H, m), 1.89 (2H, m), 2.24 (6H, s), 2.39 (2H, t,  $J = 7.6\text{ Hz}$ ), 2.56 (2H, t,  $J = 5.8\text{ Hz}$ ), 2.89 (2H, t,  $J = 7.6\text{ Hz}$ ), 3.23 (2H, d,  $J = 6.7\text{ Hz}$ ), 3.52 (2H, t,  $J = 5.8\text{ Hz}$ ), 4.49 (2H, t,  $J = 7.0\text{ Hz}$ ), 5.29 (1H, s), 5.33 (1H, m), 5.48 (2H, b r), 7.10 (2H, d,  $J = 8.0\text{ Hz}$ ), 7.16~7.36 (8H, m), 7.53 (1H, t,  $J = 7.8\text{ Hz}$ ), 7.79 (1H, s), 7.83 (1H, d,  $J = 8.4\text{ Hz}$ ), 7.90 (1H, d,  $J = 8.0\text{ Hz}$ )。

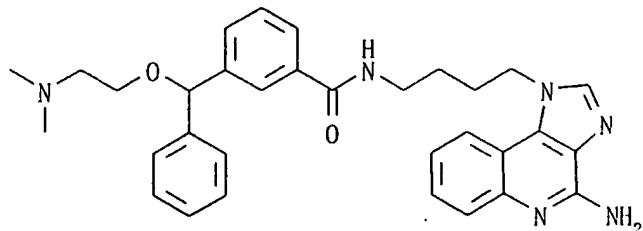
(実施例42)

1-(4-[ $\alpha$ -(2-ジメチルアミノエトキシ)- $\alpha$ -フェニル-*m*-トルオイル]アミノ)ブチル-1*H*-イミダゾ[4, 5-c]キノリン-4-アミン

$\alpha$ -(2-ジメチルアミノエトキシ)- $\alpha$ -フェニル-*m*-トルイル酸 0.20 g (0.668 mmol) を原料として、実施例22と同様の方法によって、下に示す 1-(4-[ $\alpha$ -(2-ジメチルアミノエトキシ)- $\alpha$ -フェニル-*m*-トルオイル]アミノ)ブチル-1*H*-イミダゾ[4, 5-c]キノリン-4-ア

ミン 0.18 g (0.335 mmol) を微黄白色粉末として得た。

5



このものの分光学的データは以下の通りである。

IR (KBr)  $\text{cm}^{-1}$  : 3320, 2950, 1630, 1580, 1530,  
1480, 1390, 1250, 1100, 750, 700.

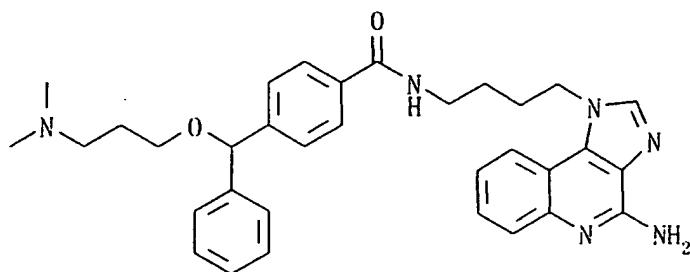
10  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm) : 1.73 (2H, m), 2.09 (2H, m), 2.24 (6H, s), 2.58 (2H, m), 3.51 (2H, q,  $J = 6.6\text{ Hz}$ ), 3.54 (2H, t,  $J = 5.4\text{ Hz}$ ), 4.60 (2H, t,  $J = 7.2\text{ Hz}$ ), 5.38 (1H, s), 5.45 (2H, br), 6.72 (1H, m), 7.22~7.41 (8H, m), 7.51 (1H, t,  $J = 7.7\text{ Hz}$ ), 7.66 (1H, d,  $J = 7.6\text{ Hz}$ ), 7.82 (1H, d,  $J = 8.2\text{ Hz}$ ), 7.85 (1H, s), 7.88 (1H, s), 7.94 (1H, d,  $J = 8.0\text{ Hz}$ )。

(実施例43)

1 - (4 - { [  $\alpha$  - (3 -ジメチルアミノプロポキシ) -  $\alpha$  -フェニル -  $p$  -トルオイル] アミノ } ブチル) - 1 H -イミダゾ [4, 5 - c] キノリン - 4 - ア

20 ミン

$\alpha$  - (3 -ジメチルアミノプロポキシ) -  $\alpha$  -フェニル -  $p$  -トルオイル酸 3.6 mg (0.115 mmol) を原料として、実施例22と同様の方法によって、下に示す  
1 - (4 - { [  $\alpha$  - (3 -ジメチルアミノプロポキシ) -  $\alpha$  -フェニル -  $p$  -トルオイル] アミノ } ブチル) - 1 H -イミダゾ [4, 5 - c] キノリン - 4 - ア  
25 ミン 2.2 mg (0.0399 mmol) を白色粉末として得た。



5

このものの分光学的データは以下の通りである。

I R (KBr)  $\text{cm}^{-1}$  : 3 4 3 0, 3 3 0 0, 2 9 5 0, 1 6 4 0, 1 5 3 0,  
1 4 8 0, 1 3 9 0, 1 1 0 0, 7 5 0, 7 0 0。

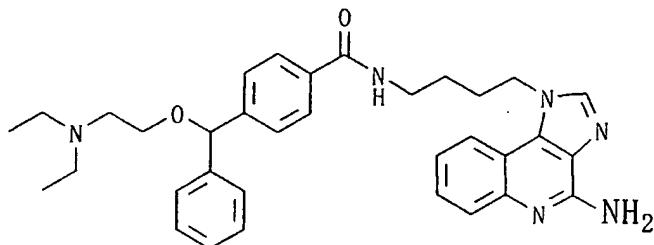
$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )     $\delta$  (ppm) : 1.70 (2 H, m), 1.82 (2  
10 H, m), 2.08 (2 H, m), 2.38 (2 H, t,  $J = 7.6\text{ Hz}$ ), 3.50  
(4 H, m), 4.60 (2 H, t,  $J = 7.2\text{ Hz}$ ), 5.36 (1 H, s), 5.  
4 6 (2 H, br), 6.11 (1 H, m), 7.23~7.35 (6 H, m), 7.  
3 9 (2 H, d,  $J = 8.4\text{ Hz}$ ), 7.48 (1 H, t,  $J = 7.7\text{ Hz}$ ), 7.64  
(2 H, d,  $J = 8.4\text{ Hz}$ ), 7.81 (1 H, d,  $J = 8.4\text{ Hz}$ ), 7.83 (1  
15 H, s), 7.92 (1 H, d,  $J = 8.2\text{ Hz}$ )。

(実施例44)

1 - (4 - { [  $\alpha$  - (2 - ジエチルアミノエトキシ) -  $\alpha$  - フェニル -  $p$  - トル  
オイル] アミノ } ブチル) - 1 H - イミダゾ [4, 5 - c] キノリン - 4 - アミ  
ン

20       $\alpha$  - (2 - ジエチルアミノエトキシ) -  $\alpha$  - フェニル -  $p$  - トルイル酸 0.18  
g (0.550 mmol) を原料として、実施例22と同様の方法によって、下に示す  
1 - (4 - { [  $\alpha$  - (2 - ジエチルアミノエトキシ) -  $\alpha$  - フェニル -  $p$  - トル  
オイル] アミノ } ブチル) - 1 H - イミダゾ [4, 5 - c] キノリン - 4 - アミ  
ン 0.24 g (0.425 mmol) を微黄白色粉末として得た。

81



5

このものの分光学的データは以下の通りである。

IR (KBr)  $\text{cm}^{-1}$  : 3320, 2980, 1640, 1530, 1400,  
1310, 1250, 1100, 1070, 750, 700.

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm) : 1.01 (6H, t,  $J = 7.0\text{Hz}$ ),  
1.70 (2H, m), 2.07 (2H, m), 2.56 (4H, q,  $J = 7.2\text{Hz}$ ),  
2.75 (2H, t,  $J = 6.4\text{Hz}$ ), 3.50 (2H, q,  $J = 6.5\text{Hz}$ ),  
3.54 (2H, t,  $J = 6.3\text{Hz}$ ), 4.60 (2H, t,  $J = 7.2\text{Hz}$ ), 5.40 (1H, s), 5.47 (2H, br), 6.12 (1H, m), 7.22~7.33 (6H, m), 7.40 (2H, d,  $J = 8.0\text{Hz}$ ), 7.48 (1H, t,  $J = 7.6\text{Hz}$ ), 7.63 (2H, d,  $J = 8.4\text{Hz}$ ), 7.82 (1H, d,  $J = 8.4\text{Hz}$ ), 7.83 (1H, s), 7.92 (1H, d,  $J = 8.0\text{Hz}$ )。

(実施例45)

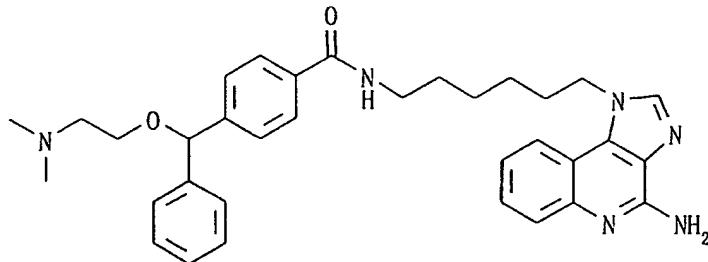
1 - (6 - ([ $\alpha$  - (2 -ジメチルアミノエトキシ) -  $\alpha$ -フェニル- $p$ -トルオイル] アミノ) ヘキシリ) - 1H-イミダゾ [4, 5-c] キノリン-4-アミン

20 ミン

$\alpha$  - (2 -ジメチルアミノエトキシ) -  $\alpha$ -フェニル- $p$ -トルイル酸 0.16 g (0.534 mmol) および 1 - (6 -アミノヘキシリ) - 1H-イミダゾ [4, 5-c] キノリン-4-アミン 0.14 g (0.494 mmol) を原料にして、実施例22と同様の方法によって、1 - (6 - ([ $\alpha$  - (2 -ジメチルアミノエトキシ) -  $\alpha$ -フェニル- $p$ -トルオイル] アミノ) ヘキシリ) - 1H-イミダゾ

[4, 5-c] キノリン-4-アミン 0.12 g (0.212 mmol) を微黄白色粉末として得た。

5



このものの分光学的データは以下の通りである。

IR (KBr) cm<sup>-1</sup>: 3330, 3200, 2940, 1640, 1530,

10 1400, 1310, 1100, 750, 700.

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm): 1.45 (4H, m), 1.60 (2H, m), 2.01 (2H, m), 2.26 (6H, s), 2.59 (2H, t, J = 6.0 Hz), 3.43 (2H, q, J = 6.9 Hz), 3.56 (2H, t d, J = 6.0 Hz, 2.0 Hz), 4.52 (2H, t, J = 7.2 Hz), 5.39 (1H, s), 5.46 (2H, br), 6.04 (1H, m), 7.22~7.32 (5H, m), 7.33 (1H, t, J = 7.6 Hz), 7.41 (2H, d, J = 8.0 Hz), 7.52 (1H, t, J = 7.6 Hz), 7.68 (2H, d, J = 8.8 Hz), 7.80 (1H, s), 7.83 (1H, d, J = 8.4 Hz), 7.94 (1H, d, J = 8.4 Hz)。

20 (実施例46)

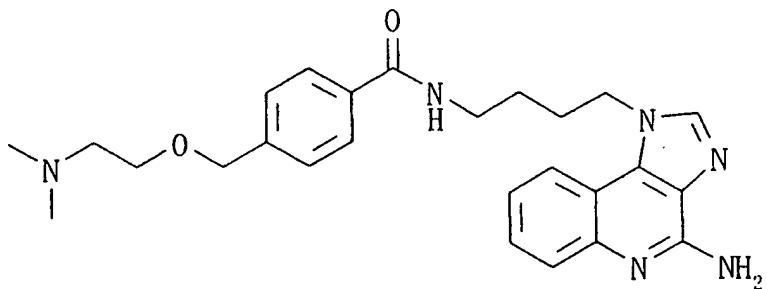
1-(4-[α-(2-ジメチルアミノエトキシ)-p-トルオイル]アミノ)ブチル)-1H-イミダゾ[4, 5-c]キノリン-4-アミン

α-(2-ジメチルアミノエトキシ)-p-トルイル酸 0.13 g (0.582 mmol) を原料として、実施例22と同様の方法によって、下に示す 1-(4-[α-(2-ジメチルアミノエトキシ)-p-トルオイル]アミノ)ブチル-

25

-1H-イミダゾ[4, 5-c]キノリン-4-アミン0.14g(0.304mmol)  
1)を淡黄白色粉末として得た。

5



このものの分光学的データは以下の通りである。

10 IR(KBr)cm<sup>-1</sup>: 3360, 3300, 3180, 2940, 1640,  
1530, 1470, 1400, 1300, 1100, 750.

<sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>) δ(ppm): 1.72(2H, m), 2.09(2H, m), 2.27(6H, s), 2.55(2H, t, J=5.8Hz), 3.51(2H, q, J=6.7Hz), 3.56(2H, t, J=5.8Hz), 4.57(2H, s), 4.61(2H, t, J=7.0Hz), 5.46(2H, br), 6.16(1H, m), 7.30(1H, t, J=7.7Hz), 7.39(2H, d, J=8.2Hz), 7.52(1H, t, J=7.8Hz), 7.67(2H, d, J=8.4Hz), 7.83(1H, d, J=8.4Hz), 7.85(1H, s), 7.94(1H, d, J=8.4Hz)。

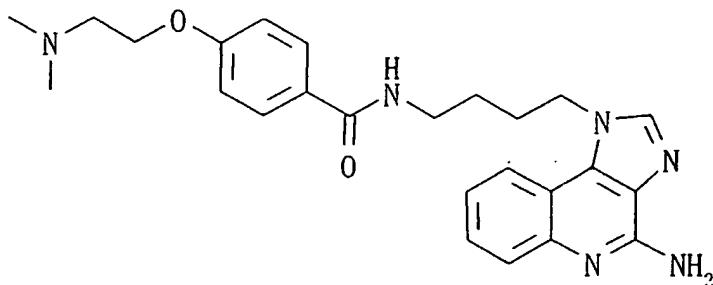
20 (実施例47)

1-{4-[4-(2-ジメチルアミノエトキシ)ベンゾイルアミノ]ブチル}-1H-イミダゾ[4, 5-c]キノリン-4-アミン

4-(2-ジメチルアミノエトキシ)安息香酸0.13g(0.621mmol)を原料として、実施例22と同様の方法によって、下に示す1-{4-(2-ジメチルアミノエトキシ)ベンゾイルアミノ]ブチル}-1H-イミダゾ[4,

5-c] キノリン-4-アミン 0.14 g (0.314 mmol) を淡黄白色粉末として得た。

5



このものの分光学的データは以下の通りである。

IR (KBr)  $\text{cm}^{-1}$  : 3320, 2950, 1640, 1530, 1500,  
10 1400, 1250, 1180, 1030, 840, 750.

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm) : 1.71 (2H, m), 2.09 (2H, m), 2.34 (6H, s), 2.74 (2H, t,  $J = 5.6\text{ Hz}$ ), 3.50 (2H, q,  $J = 6.7\text{ Hz}$ ), 4.10 (2H, t,  $J = 5.8\text{ Hz}$ ), 4.61 (2H, t,  $J = 7.0\text{ Hz}$ ), 5.45 (2H, br), 6.07 (1H, m), 6.92 (2H, d,  $J = 9.2\text{ Hz}$ ), 7.30 (1H, t,  $J = 7.7\text{ Hz}$ ), 7.52 (1H, t,  $J = 7.7\text{ Hz}$ ), 7.65 (2H, d,  $J = 9.2\text{ Hz}$ ), 7.83 (1H, d,  $J = 8.4\text{ Hz}$ ), 7.84 (1H, s), 7.94 (1H, d,  $J = 8.2\text{ Hz}$ )。

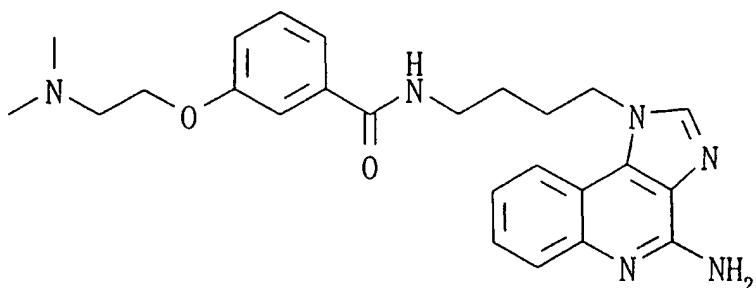
(実施例48)

20 1 - {4 - [3 - (2-ジメチルアミノエトキシ) ベンゾイルアミノ] ブチル} - 1H-イミダゾ[4, 5-c] キノリン-4-アミン

3 - (2-ジメチルアミノエトキシ) 安息香酸 0.18 g (0.850 mmol) を原料にして、実施例22と同様の方法によって、下に示す 1 - {4 - [3 - (2-ジメチルアミノエトキシ) ベンゾイルアミノ] ブチル} - 1H-イミダゾ[4, 5-c] キノリン-4-アミン 0.20 g (0.448 mmol) を微黄白色粉末とし

て得た。

5



このものの分光学的データは以下の通りである。

IR (KBr)  $\text{cm}^{-1}$  : 3300, 2950, 1630, 1580, 1520,  
1480, 1390, 1310, 1240, 760.

10  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm) : 1.72 (2H, m), 2.09 (2H, m), 2.33 (6H, s), 2.73 (2H, t,  $J = 5.6\text{Hz}$ ), 3.51 (2H, q,  $J = 6.7\text{Hz}$ ), 4.09 (2H, t,  $J = 5.6\text{Hz}$ ), 4.61 (2H, t,  $J = 7.2\text{Hz}$ ), 5.45 (2H, br), 6.18 (1H, m), 7.05 (1H, dd,  $J = 8.4\text{Hz}, 2.6\text{Hz}$ ), 7.20 (1H, d,  $J = 8.2\text{Hz}$ ),  
15 7.27~7.34 (3H, m), 7.52 (1H, t,  $J = 7.7\text{Hz}$ ), 7.82 (1H, d,  $J = 8.4\text{Hz}$ ), 7.85 (1H, s), 7.94 (1H, d,  $J = 8.2\text{Hz}$ )。

(実施例49)

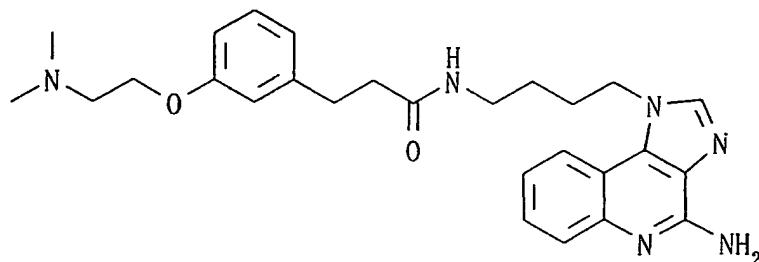
1-(4-(3-[3-(2-ジメチルアミノエトキシ)フェニル]プロパノイルアミノ)ブチル)-1H-イミダゾ[4,5-c]キノリン-4-アミン

20 3-[3-(2-ジメチルアミノエトキシ)フェニル]プロピオン酸0.13g

(0.548mmol)を原料にして、実施例22と同様の方法によって、下に示す1

- (4-(3-[3-(2-ジメチルアミノエトキシ)フェニル]プロパノイルアミノ)ブチル)-1H-イミダゾ[4,5-c]キノリン-4-アミン0.14

25 g (0.295mmol)を微黄白色粉末として得た。



このものの分光学的データは以下の通りである。

IR (KBr)  $\text{cm}^{-1}$  : 3320, 2950, 1640, 1580, 1530,  
1480, 1390, 1260, 1150, 760.

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm) : 1.50 (2H, m), 1.90 (2  
10 H, m), 2.31 (6H, s), 2.43 (2H, t,  $J = 7.6\text{ Hz}$ ), 2.69  
(2H, t,  $J = 5.8\text{ Hz}$ ), 2.89 (2H, t,  $J = 7.6\text{ Hz}$ ), 3.25 (2  
H, q,  $J = 6.5\text{ Hz}$ ), 4.01 (2H, t,  $J = 5.6\text{ Hz}$ ), 4.52 (2H,  
t;  $J = 7.0\text{ Hz}$ ), 5.38 (1H, m), 5.50 (2H, br), 6.70~  
6.76 (3H, m), 7.13 (1H, t,  $J = 8.0\text{ Hz}$ ), 7.33 (1H, t,  
15  $J = 7.6\text{ Hz}$ ), 7.53 (1H, t,  $J = 7.6\text{ Hz}$ ), 7.80 (1H, s), 7.  
83 (1H, d,  $J = 8.6\text{ Hz}$ ), 7.91 (1H, d,  $J = 8.4\text{ Hz}$ )。

(実施例 50)

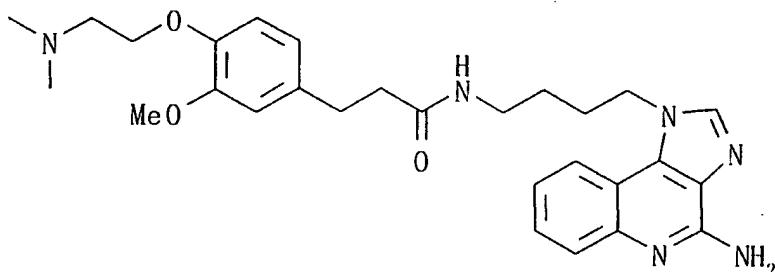
1 - (4 - {3 - [4 - (2 -ジメチルアミノエトキシ) - 3 - メトキシフェニル] プロパノイルアミノ} ブチル) - 1H - イミダゾ [4, 5 - c] キノリン -

20 4 - アミン

3 - [4 - (2 -ジメチルアミノエトキシ) - 3 - メトキシフェニル] プロピ  
オン酸 0.15 g (0.561 mmol) を原料にして、実施例 22 と同様の方法によ  
って、下に示す 1 - (4 - {3 - [4 - (2 -ジメチルアミノエトキシ) - 3 -  
メトキシフェニル] プロパノイルアミノ} ブチル) - 1H - イミダゾ [4, 5 -  
c] キノリン - 4 - アミン 0.14 g (0.277 mmol) を微黄白色粉末として得

た。

5



このものの分光学的データは以下の通りである。

IR (KBr)  $\text{cm}^{-1}$  : 3350, 2950, 1650, 1520, 1480,  
1400, 1260, 1220, 1140, 1030, 760.

10       $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )     $\delta$  (ppm) : 1.51 (2H, m), 1.92 (2H, m), 2.32 (6H, s), 2.41 (2H, t,  $J = 7.6\text{ Hz}$ ), 2.74 (2H, t,  $J = 6.0\text{ Hz}$ ), 2.87 (2H, t,  $J = 7.4\text{ Hz}$ ), 3.25 (2H, q,  $J = 6.5\text{ Hz}$ ), 3.82 (3H, s), 4.04 (2H, t,  $J = 6.2\text{ Hz}$ ), 4.53 (2H, t,  $J = 7.2\text{ Hz}$ ), 5.35 (1H, m), 5.52 (2H, br), 6.66 (1H, d,  $J = 8.2\text{ Hz}$ ), 6.70 (1H, s), 6.76 (1H, d,  $J = 8.4\text{ Hz}$ ), 7.34 (1H, t,  $J = 7.6\text{ Hz}$ ), 7.53 (1H, t,  $J = 7.8\text{ Hz}$ ), 7.82 (1H, s), 7.83 (1H, d,  $J = 8.0\text{ Hz}$ ), 7.91 (1H, d,  $J = 8.0\text{ Hz}$ )。

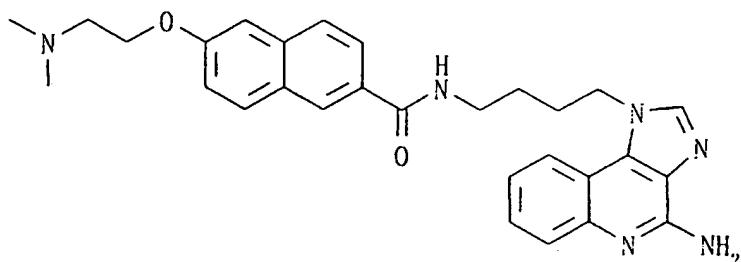
(実施例 5 1)

20      1 - {4 - [6 - (2 -ジメチルアミノエトキシ) - 2 -ナフトイルアミノ] ブチル} - 1H - イミダゾ [4, 5 - c] キノリン - 4 - アミン

6 - (2 -ジメチルアミノエトキシ) - 2 -ナフトエ酸 0.14 g (0.540 mol) を原料にして、実施例 2 2 と同様の方法によって、下に示す 1 - {4 - [6 - (2 -ジメチルアミノエトキシ) - 2 -ナフトイルアミノ] ブチル} - 1H - イミダゾ [4, 5 - c] キノリン - 4 - アミン 0.15 g (0.302 mmol) を白

色粉末として得た。

5



このものの分光学的データは以下の通りである。

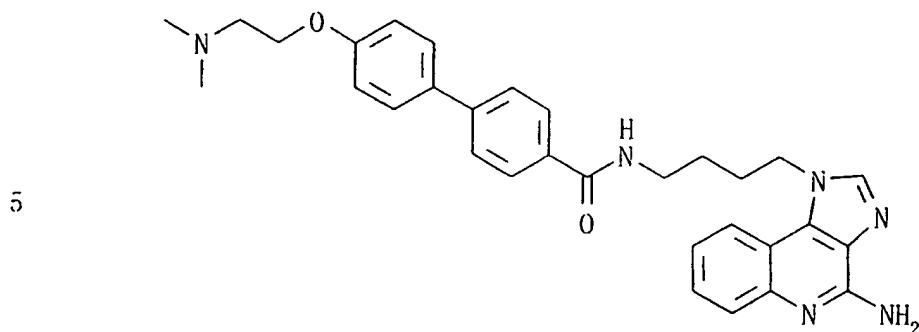
IR (KBr)  $\text{cm}^{-1}$  : 3280, 3100, 2950, 1630, 1530,  
1480, 1400, 1310, 1220, 1030, 750.

10  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm) : 1.76 (2H, m), 2.12 (2H, m), 2.37 (6H, s), 2.81 (2H, t,  $J = 5.6\text{ Hz}$ ), 3.57 (2H, q,  $J = 6.7\text{ Hz}$ ), 4.20 (2H, t,  $J = 5.6\text{ Hz}$ ), 4.62 (2H, t,  $J = 7.0\text{ Hz}$ ), 5.44 (2H, br), 6.29 (1H, m), 7.15 (1H, d,  $J = 2.4\text{ Hz}$ ), 7.23 (1H, dd,  $J = 9.2\text{ Hz}, 2.4\text{ Hz}$ ), 15 7.29 (1H, t,  $J = 7.6\text{ Hz}$ ), 7.50 (1H, t,  $J = 7.8\text{ Hz}$ ), 7.73 (2H, s), 7.76 (1H, d,  $J = 9.2\text{ Hz}$ ), 7.82 (1H, d,  $J = 8.4\text{ Hz}$ ), 7.86 (1H, s), 7.95 (1H, d,  $J = 8.2\text{ Hz}$ ), 8.14 (1H, s)。

(実施例 52)

20 1 - (4 - (4 - (2 -ジメチルアミノエトキシ) フェニル] ベンゾイルアミノ} ブチル) - 1H-イミダゾ [4, 5-c] キノリン-4-アミン  
4 - [4 - (2 -ジメチルアミノエトキシ) フェニル] 安息香酸 0.157 g  
(0. 55 mmol) を原料として、実施例 40 と同様の方法によって、下に示す 1 - (4 - (4 - (2 -ジメチルアミノエトキシ) フェニル] ベンゾイルアミノ} ブチル) - 1H-イミダゾ [4, 5-c] キノリン-4-アミン 0. 16

6 g (0. 318 mmol) を微黄白色粉末として得た。



このものの分光学的データは以下の通りである。

IR (KBr)  $\text{cm}^{-1}$  : 3310, 2940, 1630, 1530, 1490,  
10 1400, 1250, 1030, 830, 750。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm) : 1.74 (2H, m), 2.11 (2H, m), 2.36 (6H, s), 2.76 (2H, t,  $J = 5.8\text{Hz}$ ), 3.53 (2H, q,  $J = 6.5\text{Hz}$ ), 4.12 (2H, t,  $J = 5.6\text{Hz}$ ), 4.62 (2H, t,  $J = 7.0\text{Hz}$ ), 5.43 (2H, s), 6.19 (1H, t,  $J = 6.0\text{Hz}$ ),  
15 7.01 (2H, d,  $J = 8.8\text{Hz}$ ), 7.30 (1H, t,  $J = 7.6\text{Hz}$ ), 7.52 (1H, t,  $J = 7.7\text{Hz}$ ), 7.53 (2H, d,  $J = 9.2\text{Hz}$ ), 7.58 (2H, d,  $J = 8.8\text{Hz}$ ), 7.73 (2H, d,  $J = 8.4\text{Hz}$ ), 7.83 (1H, d,  $J = 8.6\text{Hz}$ ), 7.85 (1H, s), 7.94 (1H, d,  $J = 8.4\text{Hz}$ )。

20 (実施例 5 3)

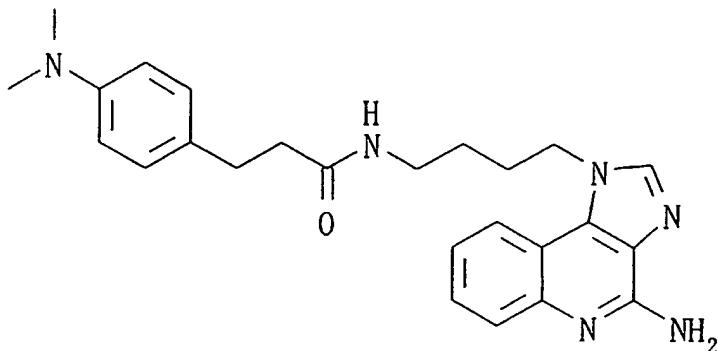
1 - {4 - [3 - (4 - ジメチルアミノフェニル) プロパノイルアミノ] ブチ  
ル} - 1 H - イミダゾ [4, 5 - c] キノリン - 4 - アミン

3 - (4 - ジメチルアミノフェニル) プロピオニ酸 0. 11 g (0. 55 mmol)

1) を原料として、実施例 4 0 と同様の方法によって、下に示す 1 - {4 - [3 -  
25 (4 - ジメチルアミノフェニル) プロパノイルアミノ] ブチル} - 1 H - イミダ

ゾ [4, 5-c] キノリン-4-アミン 3.9mg (0.0905mmol) を黄白色粉末として得た。

5



このものの分光学的データは以下の通りである。

10 IR (KBr) cm<sup>-1</sup> : 3320, 2930, 1640, 1520, 1480, 1400, 1350, 1250, 810, 760.

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm) : 1.50 (2H, m), 1.89 (2H, m), 2.41 (2H, t, J = 7.4Hz), 2.84 (2H, t, J = 7.6Hz), 2.86 (6H, s), 3.25 (2H, q, J = 6.7Hz), 4.50 (2H, t, J = 7.2Hz), 5.33 (1H, br), 5.47 (2H, br), 6.63 (2H, q, J = 8.8Hz), 7.03 (2H, d, J = 8.8Hz), 7.34 (1H, t, J = 7.6Hz), 7.53 (1H, t, J = 7.7Hz), 7.80 (1H, s), 7.83 (1H, d, J = 8.4Hz), 7.91 (1H, d, J = 8.2Hz)。

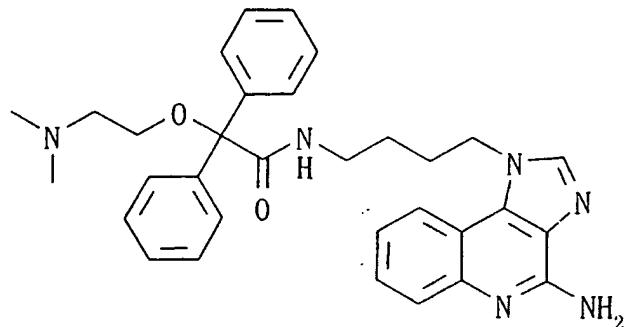
(実施例 54)

20 1-[4-[O-(2-ジメチルアミノエチル)ベンジリルアミノ]ブチル}-1H-イミダゾ[4, 5-c]キノリン-4-アミン

25 O-(2-ジメチルアミノエチル)ベンジル酸 0.165g (0.55mmol) を原料として、実施例 40 と同様の方法によって、下に示す 1-[4-[O-(2-ジメチルアミノエチル)ベンジリルアミノ]ブチル]-1H-イミダゾ[4, 5-c]キノリン-4-アミン 1.3mg (0.0242mmol) を白色粉末と

して得た。

5



このものの分光学的データは以下の通りである。

IR (KBr)  $\text{cm}^{-1}$  : 3330, 3210, 1660, 1640, 1530,  
10 1480, 1390, 1250, 1100, 760, 700。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm) : 1.60 (2H, m), 1.85 (2H, m), 2.25 (6H, s), 2.50 (2H, t,  $J = 4.8\text{Hz}$ ), 3.03 (2H, t,  $J = 4.6\text{Hz}$ ), 3.38 (2H, q,  $J = 6.3\text{Hz}$ ), 4.41 (2H, t,  $J = 7.2\text{Hz}$ ), 5.57 (2H, br), 7.22~7.32 (6H, m), 7.32 (1H, t,  $J = 7.7\text{Hz}$ ), 7.42~7.49 (4H, m), 7.53 (1H, t,  $J = 7.6\text{Hz}$ ), 7.65 (1H, s), 7.83 (1H, d,  $J = 8.4\text{Hz}$ ), 7.87 (1H, d,  $J = 8.4\text{Hz}$ ), 9.12 (1H, br)。

(実施例 5-5)

1-(4-[4-(4-ジメチルアミノ-1-フェニル-1-ブテニル)ベンゾイルアミノ]ブチル)-1H-イミダゾ[4, 5-c]キノリン-4-アミン

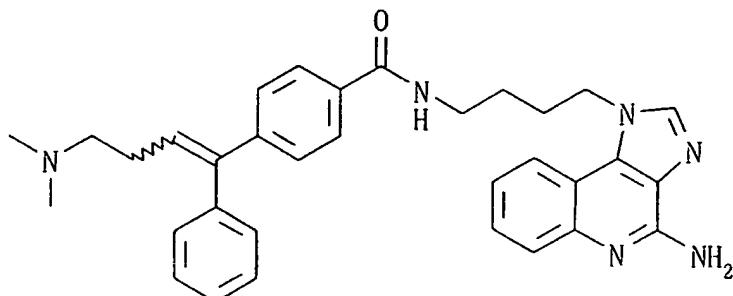
4-(4-ジメチルアミノ-1-フェニル-1-ブテニル)安息香酸 0.16  
2 g (0.55 mmol) をクロロホルム 7 ml に溶解し、塩化チオニル 8.0  $\mu\text{l}$  (1.1  
0 mmol) 及び N,N-ジメチルホルムアミド 1 滴を加え、4 時間加熱還流した。

反応液を減圧下に濃縮し、酸クロライド体の粗生成物を得た。

25 1-(4-アミノブチル)-1H-イミダゾ[4, 5-c]キノリン-4-ア

ミン 0.128 g (0.50 mmol) をエタノール 7 ml と水 4 ml の混合溶媒に溶解し、  
 1 N - 水酸化ナトリウム水溶液 0.55 ml を加えた。氷冷下、先に得られた酸クロ  
 ライド体をクロロホルム 3 ml に溶解した溶液を滴下し、30 分間攪拌した。反応  
 液を炭酸水素ナトリウム水溶液に注ぎ、クロロホルムで 2 回抽出し、乾燥 ( $\text{Na}_2$   
 5  $\text{SO}_4$ ) 後、溶媒を留去した。残渣をアルミニカラムクロマトグラフィー (クロロ  
 ホルム : メタノール = 200 : 1 ~ 30 : 1 (v/v)) さらにシリカゲルカラムクロ  
 マトグラフィー (クロロホルム : メタノール = 6 : 1 ~ 4 : 1 (v/v)) で精製し、  
 最後にエーテルでトリチュレートして濾取し、下に示す 1 - {4 - [4 - (4 -  
 10 ジメチルアミノ - 1 - フェニル - 1 - ブチニル) ベンゾイルアミノ] ブチル} -  
 1 H - イミダゾ [4, 5 - c] キノリン - 4 - アミン 0.152 g (0.285 mmol) (E 体、Z 体混合物) を白色粉末として得た。

15



このものの分光学的データは以下の通りである。

IR (KBr)  $\text{cm}^{-1}$  : 3330, 2940, 1630, 1530, 1480,  
 20 1390, 1300, 1250, 850, 750, 700.

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm) : 1.73 (2H, m), 2.10 (2H, m), 2.19, 2.20 (6H, s  $\times$  2), 2.29 (2H, m), 2.40 (2H, m), 3.52 (2H, m), 4.60, 4.63 (2H, t  $\times$  2,  $J$  = 7.0 Hz, 7.0 Hz), 5.46 (2H, br), 6.12, 6.19 (1H, br  $\times$  2), 6.13, 6.18 (1H, t  $\times$  2,  $J$  = 7.4 Hz, 7.4 Hz), 7.16 (2H, m).

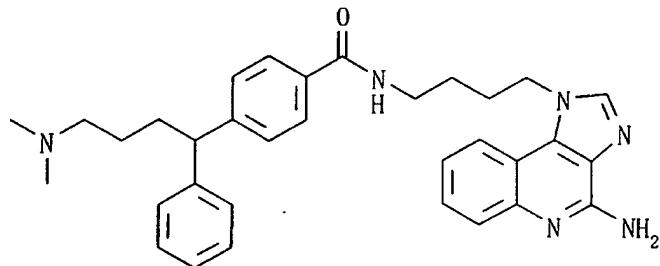
H, t, J = 8.1 Hz), 7.21~7.41 (6H, m), 7.51 (1H, m), 7.58, 7.70 (2H, d × 2, J = 8.8 Hz, 8.0 Hz), 7.82, 7.83 (1H, d × 2, J = 8.4 Hz, 8.4 Hz), 7.84, 7.86 (1H, s × 2), 7.93, 7.95 (1H, d × 2, J = 9.0 Hz, 8.4 Hz)。

## 5 (実施例 5-6)

1 - {4 - [4 - (4 -ジメチルアミノ - 1 -フェニルブチル) ベンゾイルアミノ] ブチル} - 1 H - イミダゾ [4, 5 - c] キノリン - 4 - アミン

4 - (4 -ジメチルアミノ - 1 -フェニルブチル) 安息香酸 0.164 g (0.55 mmol) を原料として、実施例 5-5 と同様の方法によって、下に示す 1 - {4 - [4 - (4 -ジメチルアミノ - 1 -フェニルブチル) ベンゾイルアミノ] ブチル} - 1 H - イミダゾ [4, 5 - c] キノリン - 4 - アミン 65 mg (0.122 mol) を白色粉末として得た。

15



このものの分光学的データは以下の通りである。

IR (KBr) cm<sup>-1</sup> : 3330, 2940, 1630, 1530, 1480, 20 1400, 1310, 1250, 760, 700。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm) : 1.42 (2H, m), 1.70 (2H, m), 2.07 (4H, m), 2.17 (6H, s), 2.29 (2H, t, J = 7.2 Hz), 3.49 (2H, q, J = 6.4 Hz), 3.93 (1H, t, J = 8.0 Hz), 4.59 (2H, t, J = 7.4 Hz), 5.50 (2H, br), 6.11 (1H, t, J = 5.6 Hz), 7.15~7.31 (8H, m), 7.48 (1H,

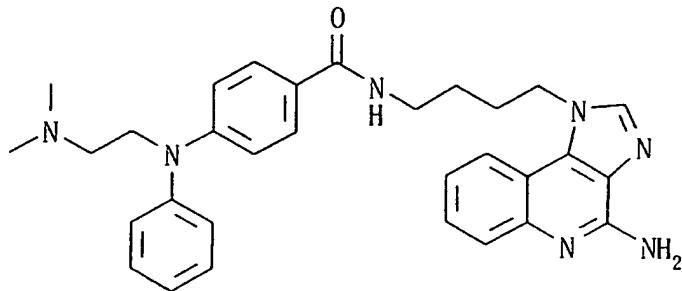
t, J = 7.7 Hz), 7.60 (2 H, d, J = 8.8 Hz), 7.82 (1 H, d, J = 8.2 Hz), 7.83 (1 H, s), 7.92 (1 H, d, J = 8.2 Hz)。

## (実施例 57)

1 - (4 - {4 - [N - (2 -ジメチルアミノエチル) フェニルアミノ] ベンゾイルアミノ} ブチル) - 1 H-イミダゾ [4, 5-c] キノリン-4-アミン

4 - [N - (2 -ジメチルアミノエチル) フェニルアミノ] 安息香酸 0.15  
 6 g (0.55 mmol) を原料として、実施例 55 と同様の方法によって、下に示す 1 - (4 - {4 - [N - (2 -ジメチルアミノエチル) フェニルアミノ] ベンゾイルアミノ} ブチル) - 1 H-イミダゾ [4, 5-c] キノリン-4-アミン  
 10 2.2 mg (0.0421 mmol) を微黄白色粉末として得た。

15



このものの分光学的データは以下の通りである。

IR (KBr)  $\text{cm}^{-1}$  : 3310, 2940, 1630, 1590, 1530,  
 1510, 1400, 1290, 1260, 760, 700。

20  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm) : 1.71 (2 H, m), 2.08 (2 H, m), 2.27 (6 H, s), 2.57 (2 H, t, J = 7.6 Hz), 3.50 (2 H, q, J = 6.5 Hz), 3.86 (2 H, t, J = 7.6 Hz), 4.61 (2 H, t, J = 7.2 Hz), 5.53 (2 H, br), 6.01 (1 H, t, J = 6.0 Hz), 6.76 (2 H, d, J = 9.2 Hz), 7.19 (3 H, m), 7.30 (1 H, t, J = 7.6 Hz), 7.38 (2 H, t, J = 8.0 Hz), 7.51 (1

H, t, J = 7.8 Hz), 7.54 (2H, d, J = 8.8 Hz), 7.82 (1H, d, J = 8.4 Hz), 7.85 (1H, s), 7.94 (1H, d, J = 8.4 Hz)。

(実施例 58)

1 - (4 - (4 - [N - (3 - ジメチルアミノプロビル) フェニルアミノ] ベン

ゾイルアミノ} ブチル) - 1 H-イミダゾ [4, 5-c] キノリン-4-アミン

4 - [N - (3 - ジメチルアミノプロビル) フェニルアミノ] 安息香酸 0.1

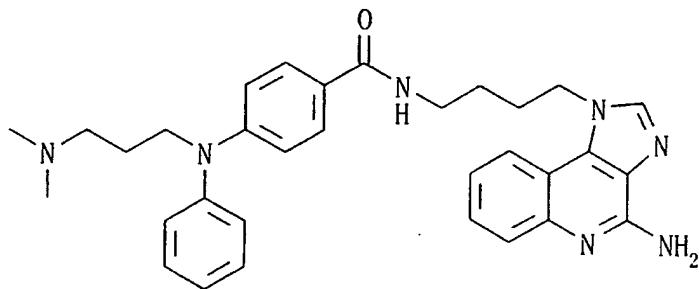
6.4 g (0.55 mmol) を原料として、実施例 55 と同様の方法によって、下に

示す 1 - (4 - (4 - [N - (3 - ジメチルアミノプロビル) フェニルアミノ]

ベンゾイルアミノ} ブチル) - 1 H-イミダゾ [4, 5-c] キノリン-4-ア

10 ミン 5.4 mg (0.101 mmol) を淡黄白色粉末として得た。

15



このものの分光学的データは以下の通りである。

IR (KBr) cm<sup>-1</sup> : 3300, 2940, 1610, 1590, 1530, 1510, 1400, 1310, 1250, 760。

20 <sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm) : 1.71 (2H, m), 1.83 (2H, m), 2.08 (2H, m), 2.22 (6H, s), 2.33 (2H, t, J = 7.2 Hz), 3.50 (2H, m), 3.78 (2H, t, J = 7.4 Hz), 4.61 (2H, t, J = 7.2 Hz), 5.65 (2H, br), 6.03 (1H, br), 6.76 (2H, d, J = 8.8 Hz), 7.15~7.22 (3H, m), 7.31

25 (1H, t, J = 7.6 Hz), 7.38 (2H, t, J = 7.8 Hz), 7.52 (1

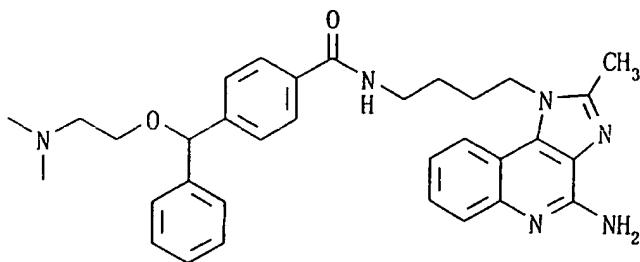
H, t, J = 7.4 Hz), 7.54 (2 H, d, J = 8.8 Hz), 7.83 (1 H, d, J = 8.0 Hz), 7.86 (1 H, s), 7.94 (1 H, d, J = 8.0 Hz)。

## (実施例 59)

1 - (4 - ([α - (2 -ジメチルアミノエトキシ) - α -フェニル- p -トルオイル] アミノ) ブチル) - 2 -メチル- 1 H -イミダゾ [4, 5 - c] キノリン-4 -アミン

α - (2 -ジメチルアミノエトキシ) - α -フェニル- p -トルイル酸 6.7 mg (0.224 mmol) と 1 - (4 -アミノブチル) - 2 -メチル- 1 H -イミダゾ [4, 5 - c] キノリン-4 -アミン 5.5 mg (0.204 mmol) を原料として、

10 実施例 55 と同様の方法によって、下に示す 1 - (4 - ([α - (2 -ジメチルアミノエトキシ) - α -フェニル- p -トルオイル] アミノ) ブチル) - 2 -メチル- 1 H -イミダゾ [4, 5 - c] キノリン-4 -アミン 3.6 mg (0.065 3 mmol) を微黄白色粉末として得た。



このものの分光学的データは以下の通りである。

20 IR (KBr) cm<sup>-1</sup> : 3320, 2940, 1630, 1540, 1480, 1430, 1380, 1310, 1100, 750, 700。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm) : 1.77 (2 H, m), 2.02 (2 H, m), 2.27 (6 H, s), 2.60 (2 H, t, J = 5.8 Hz), 2.65 (3 H, s), 3.50 (2 H, q, J = 6.7 Hz), 3.56 (2 H, t d, J = 6.0 Hz, 2.4 Hz), 4.50 (2 H, t, J = 7.6 Hz), 5.39 (1 H, s),

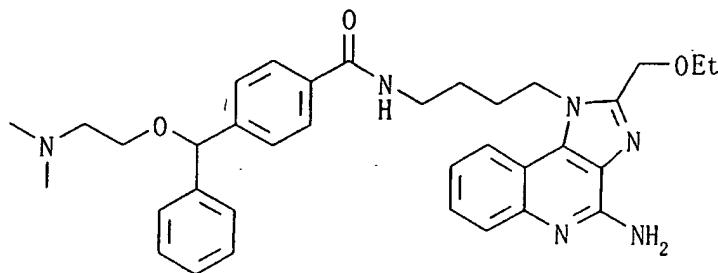
5.54 (2H, br), 6.13 (1H, t, J = 5.8 Hz), 7.22~7.34 (6H, m), 7.41 (2H, d, J = 8.4 Hz), 7.45 (1H, t, J = 7.8 Hz), 7.63 (2H, d, J = 8.0 Hz), 7.81 (1H, d, J = 8.4 Hz), 7.89 (1H, d, J = 8.0 Hz)。

5 (実施例 60)

1-(4-([α-(2-ジメチルアミノエトキシ)-α-フェニル-p-トルオイル]アミノ)ブチル)-2-エトキシメチル-1H-イミダゾ[4,5-c]キノリン-4-アミン

α-(2-ジメチルアミノエトキシ)-α-フェニル-p-トルイル酸 0.1  
10 6.5 g (0.55 mmol) と 1-(4-アミノブチル)-2-エトキシメチル-1H-イミダゾ[4,5-c]キノリン-4-アミン 0.157 g (0.50 mmol) を原料として、実施例 55 と同様の方法によって、下に示す 1-(4-([α-(2-ジメチルアミノエトキシ)-α-フェニル-p-トルオイル]アミノ)ブチル)-2-エトキシメチル-1H-イミダゾ[4,5-c]キノリン-4-アミン 0.128 g (0.215 mmol) を微黄白色粉末として得た。

20



このものの分光学的データは以下の通りである。

IR (KBr)  $\text{cm}^{-1}$  : 3300, 2940, 1630, 1540, 1480, 1440, 1390, 1310, 1100, 760, 700。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm) : 1.20 (3H, t, J = 7.0 Hz),  
25 1.82 (2H, m), 2.07 (2H, m), 2.27 (6H, s), 2.60

(2H, t, J = 6.0 Hz), 3.52 (2H, q, J = 6.4 Hz), 3.56 (2H, t d, J = 5.9 Hz, 2.5 Hz), 3.59 (2H, q, J = 7.1 Hz), 4.62 (2H, t, J = 8.0 Hz), 4.79 (2H, s), 5.39 (1H, s), 5.50 (2H, b r), 6.18 (1H, t, J = 5.9 Hz), 7.22 ~ 7.34  
<sup>5</sup> (6H, m), 7.40 (2H, d, J = 8.4 Hz), 7.46 (1H, t, J = 7.7 Hz), 7.64 (2H, d, J = 8.4 Hz), 7.80 (1H, d, J = 8.4 Hz), 7.91 (1H, d, J = 8.0 Hz)。

## (実施例 6 1)

実施例 4 0 の化合物の 0.2% 軟膏の作製

10 製剤：本発明の化合物を含有する軟膏を以下の方法により調製した。

実施例 4 0 化合物	0.02 g
ソルビタンモノラウレート (SP-20)	2.0 g
白色ワセリン	7.98 g
全量	10.0 g

15 80°Cに加熱した SP-20 2 g に本発明化合物 0.02 g を加え攪拌溶解した。別に加熱溶解 (80°C) しておいた白色ワセリン 7.98 g を加え、攪拌しながら室温冷却した。

## (実施例 6 2)

実施例 4 0 の化合物の 2% 軟膏の作製

20 製剤：本発明の化合物を含有する軟膏を以下の方法により調製した。

実施例 4 0 化合物	0.2 g
ソルビタンモノラウレート (SP-20)	2.0 g
白色ワセリン	7.8 g
全量	10.0 g

25 80°Cに加熱した SP-20 2 g に本発明化合物 0.2 g を加え攪拌溶解した。

別に加熱溶解（80°C）しておいた白色ワセリン7.8 gを加え、攪拌しながら室温冷却した。

(比較例1)

2%イミキモド軟膏の作製

5 80°Cに加熱したイソステアリン酸5 gに米国特許4 9 8 8 8 1 5に記載の方法で合成したイミキモド0.5 gを加え攪拌溶解した。これに、加熱溶解（80°C）しておいた白色ワセリン19.5 gを加え、攪拌しながら室温冷却した。

(比較例2)

吉草酸ベタメタゾンの外用剤

10 0.12%リンデロンV軟膏（塩野義製薬）をそのまま使用した。

(実施例63)

インターフェロン誘起能の測定

(試験方法)

①単核球細胞分画の調整

15 ヒト3人（成人女性）から採血した末梢血を、直ちにリューコプレッップ（リンパ球分離用チューブ FALCON）1本あたり8mlずつ分注した。このリューコプレッップを遠心分離（BECKMAN CS-6KR 20°C 3000 rpm 30分）した後、単核球層を回収した。単核球層はRPMI-1640培地（10% fetal calf serum, penicillin-streptomycin含有 以下RPMI-1640培地）により2回洗浄した後、RPMI-1640培地で細胞濃度 $1.3 \times 10^6$  cells /mlに調製した。

20 ②各被験薬物の調整

本発明化合物はDMSOで溶解しRPMI-1640培地に添加した。薬物濃度は4.0 μM, 1.2.8 μM, 4 μM, 1.28 μMに調製した。

25 ③インターフェロン誘起実験

96 wellプレート（CORNING）に上記に示した方法で調製した細胞（ $1.3 \times 1$

$0^6$  cells/ml) を 1 wellあたり  $150 \mu l$ 入れた。さらに、上記に示した方法で調製した薬物を  $50 \mu l$ 加え、CO<sub>2</sub>インキュベーター内で IFN- $\alpha$ の場合は 24 時間そして IFN- $\gamma$ の場合は 96 時間培養した (薬物濃度 : final  $10 \mu M$ ,  $3.2 \mu M$ ,  $1 \mu M$ ,  $0.32 \mu M$  DMSO濃度 : final  $0.05 \sim 0.1\%$ )。培養終了後、細胞懸濁液をマイクロチューブに移し、8000 rpmで 10 分間、遠心して上清を回収した。回収した上清は、ヒトインターフェロン- $\alpha$ 測定キット (大塚製薬) とヒトインターフェロン- $\gamma$ 測定キット (BioSource International) を使用してELISA法で IFN量を定量した。

## (結果)

イミキモドと実施例化合物のヒト末梢血单核球からのインターフェロン誘起活性を表 1、2 に示す。

実施例化合物の多くはイミキモドと同等以上のインターフェロン誘起活性を示した。特に実施例 40 の化合物はイミキモドと比較して IFN- $\alpha$ と IFN- $\gamma$ 誘起能で約 100 倍強い活性を示した。

15

20

25

表1 ヒト細胞におけるインターフェロン- $\alpha$ の誘導

被験化合物	IFN- $\alpha$ levels (IU/ml)						
	投与濃度 ( $\mu M$ )						
	0.01	0.032	0.1	0.32	1	3.2	10
イミキモド				0.5	1.0	39.9	40.2
実施例40	0.8	24.4	61.3	93.4	81.6	36.8	4.1
実施例41	0.7	0.9	43.5	51.3	78.1	40.5	1.9
実施例42	1.6	40.2	83.8	75.3	28.9	2.1	0.7
実施例43			29.1	111.6	41.2	2.1	0.1
実施例44			40.2	52.3	14.1	1.3	0.0
実施例45	0.1	0.7	19.2	13.4	0.4	0.1	0.1
実施例46			0.3	61.9	92.0	67.2	55.3
実施例47			21.0	91.0	89.5	83.9	72.9
実施例48			65.4	108.5	82.5	53.9	23.5
実施例49			1.8	38.2	45.1	109.6	45.9
実施例50			0.0	0.1	37.8	73.5	41.6
実施例51	11.9	55.9	96.7	17.9	3.4	1.0	0.0
実施例52		6.8	25.0	7.6	0.4	0.3	
実施例53	0.6	2.2	0.2	1.3	58.8	186.2	105.2
実施例55	3.7	23.5	88.5	73.2	40.1	1.8	0.3
実施例58	1.6	7.4	146.7	157.6	92.3	47.1	

DMSO (溶媒対照) は 0.1~0.7(IU ml)

polyI : C は 100  $\mu$ g/ml で 10.0 IU/ml の IFN- $\alpha$  を誘起した

表2 ヒト細胞におけるインターフェロン- $\gamma$ の誘導

被験化合物	IFN- $\gamma$ levels ( pg/ml)						
	投与濃度 ( $\mu$ M)						
	0.01	0.032	0.1	0.32	1	3.2	10
イミキモド				683.8	639.2	1228.4	1196.1
実施例40	496.6	778.9	1179.9	1660.8	2287.7	1265.2	115.2
実施例41	188.2	402.7	192.3	412.3	615.0	843.6	1646.4
実施例42			600.6	309.4	767.1	657.6	0.0
実施例43			1148.0	1274.5	1743.6	1727.5	147.1
実施例44			785.3	1271.6	1703.9	820.1	0.5
実施例46			197.1	92.9	184.1	845.9	1477.1
実施例47			197.1	407.6	720.0	1066.5	1598.2
実施例48			645.1	1365.7	1812.3	2428.9	2692.6
実施例49			963.2	810.3	915.2	1552.5	2324.0
実施例50			641.7	811.8	768.6	1264.2	2180.9

DMSO (溶媒対照) は 314.4~590.2pg/ml

Con A 10  $\mu$  g/mlは 4396.8~2017.1 pg/mlのIFN- $\gamma$ を誘起した

(実施例64)

#### 皮膚好酸球浸潤抑制作用

##### (1) 試験方法

動物は4週齢のBalb/cマウス(雄)を日本クレア(株)より購入し室温23±2°C、湿度50±10% (照明時間(8:00-20:00))の条件下で1週間以上の馴化期間の後に実験に供した。実験はすべて非絶食下で行い、被験物投与後の実験期間中は自由に水及び飼料を摂取させた(実験時の体重:18~32

g)。

①感作及び惹起

タンパク量 10 mg相当のダニ抽出物-Dp（コスモバイオ）にR.O水 3.8 ml、生  
理食塩水 1.2 mlを加えタンパク質量 2 mg/mlの溶液（原液）を調製した。原液を  
5 生理食塩水にてタンパク質量 500 µg/mlに調製した溶液に百日せき菌液を 40  
分の 1 容量添加したものを感じ作溶液とした。感作はマイジェクター（テルモ社  
製）を用い、マウスの頸部の皮下にこの溶液を 200 µl投与することによって行  
った。この感作方法で初回感作を含め 7 日おきに 3 回感作を行った。惹起は初回  
感作 21 日後に、0.9% 塩化ナトリウム水溶液で 200 µg/ml のタンパク濃度  
10 に調製したダニ抗原溶液を背部皮内にマイジェクター（テルモ社製）を用いて 5  
0 µl投与することによって行った。

②皮膚回収及び病理標本の観察

惹起 48 時間後に頸椎脱臼によりマウスを屠殺し背部の皮膚を剥ぎ取り、マー  
キングした部分を中心に 1 cm 四方に皮膚を切断した。回収した皮膚は 10% 中性  
15 ホルマリン緩衝液（コーニングの 15 ml 遠沈管使用）に入れ 1 日以上室温に放置  
して固定した。固定した皮膚は、常法にしたがってパラフィン切片作成後、ルナ  
染色を施した（切り出しあは体軸に対し垂直方向に皮膚サンプルの中央と頭側 2 mm  
上方の 2ヶ所で行った）。標本の観察は光学顕微鏡（400 倍）で、1 切片 1 cm  
当たりの好酸球数を計測した。

20 薬剤（被験化合物）による抑制は以下の式から算出した。

$$\text{抑制率 (\%)} = \{ (\text{基材投与群の好酸球数} - \text{被験化合物投与群の好酸球数}) / \\ \text{基材投与群の好酸球数} \} \times 100$$

③各被験薬物の調製

- ・ 2% イミキモド軟膏の作成：80°C に加熱したイソステアリン酸 5 g に米国  
25 特許 4988815 に記載の方法に準じて合成したイミキモド 0.5 g を加え攪拌

溶解した。これに、加熱溶解（80°C）しておいた白色ワセリン19.5 gを加え、攪拌しながら室温冷却した。

- ・実施例40の化合物の0.2%軟膏の作製：実施例61の方法により作成した。
- ・吉草酸ベタメタゾンの外用剤：0.12%リンデロンV軟膏（塩野義製薬）をそのまま使用した。

#### ④薬物投与方法

経皮投与（密封包帯法：Occlusive dressing technique（ODT））

マウスをエーテル麻酔した後背部中央を電気バリカンで皮膚を傷つけないように除毛した。背部中央の惹起箇所にあたる部分にあらかじめ油性インクで印を付けた。薬剤（被験化合物）の塗布は、背部の印をつけた部分を中心に前投与では3cm四方に、ダニ惹起後は惹起部分を中心に2cm四方に塗布した。さらに、塗布部を覆うようにラップをのせ伸縮性テープ（Johnson & Johnson MEDICAL INC：エラスコチン）で固定した。対照群は基材のみを塗布した。

投与量は一匹当たり50mgとし、投与スケジュールは以下に示したように惹起前日より4日間連投した。

惹起前々日 → 惹起日（惹起直後）→ 惹起翌日（計3回）

#### （2）結果

2%イミキモド軟膏、実施例40の化合物の2%軟膏、0.12%吉草酸ベタメタゾン軟膏の各被験薬物のダニ惹起マウス皮膚好酸球浸潤反応に対する抑制効果を表3に示す。実施例40の化合物の軟膏は好酸球浸潤を吉草酸ベタメタゾン軟膏と同等に抑制した。

表 3 ダニ惹起マウス皮膚好酸球浸潤反応に対する抑制効果

投与薬物及び投与量	例数	好酸球数(個/cm)	抑制率(%)
非感作動物			
非惹起	3	12.0 ± 3.0	—
感作動物			
ダニ惹起			
基材軟膏	7	679.57 ± 149.98	—
2%イミキモド軟膏	4	111.50 ± 30.38	83.59
実施例40の0.2%軟膏	8	164.63 ± 33.43	75.77
0.12%吉草酸ベタメタゾン軟膏	8	108.75 ± 24.99	84.00

惹起 2 日後の好酸球数を各群 mean ± S. D. で示した

(実施例 65)

### 経皮吸収性

#### 15 (1) 試験方法

動物は4週齢のヘアレスマウス（雄）を日本クレア（株）より購入し1週間の馴化期間の後実験に供した。経皮吸収性実験は引間知広らの方法（薬剤学, Vol. 55 (2), 122-126, 1995）に準じて行った。マウスの背部皮膚を無傷の皮膚（インタクトスキン）状態で切り取り、縦型2セル型膜透過実験装置（VIDREZX）に取り付けた。イミキモドおよび被験化合物の2%軟膏（300mg）をドナーセルの皮膚上に加え、レセプターセルにはペニシリン（50U/ml）とストレプトマイシン（50μg/ml）を含むPBSを満たした。レセプター溶液を一定温度（37°C）に保ち、透過実験を行った。経時的にサンプル口から100μlサンプリングし、HPLC法により薬物を定量した。この結果より薬物皮膚透過速度を求めた。

## (2) 結果

表4に示すように実施例40化合物の2%軟膏のヘアレスマウス皮膚における薬物透過速度はインタクトスキンで2%イミキモド軟膏の約14倍程度速いことが確認された。

5

表4 皮膚透過性

投与薬物	インタクトスキン
	薬物透過速度 ( $\mu\text{g/cm}^2/\text{hr}$ )
2%イミキモド軟膏	0.07
実施例40化合物の2%軟膏	0.98

## 産業上の利用可能性

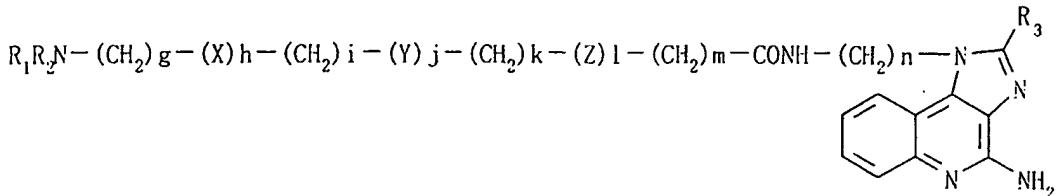
上述した通り、本発明により新規なアミド誘導体が得られる。本発明のアミド誘導体は強力なインターフェロン ( $\alpha$ 、 $\gamma$ ) 誘起作用と優れた経皮吸収性を有し、各種腫瘍、ウイルス性疾患そして特に皮膚好酸球浸潤抑制効果によりアトピー性皮膚炎などのアレルギー性炎症疾患の治療に有用である。

20

25

## 請求の範囲

1. 下記式 I で示されるアミド誘導体、およびその医薬的に許容しうる酸付加塩である。



式 I 中、 $R_1$  および  $R_2$  は炭素数 1 から 6 の分岐していてもよいアルキル基を表し、また  $R_1$  と  $R_2$  は一つになって環を形成していてもよく、

$R_1$  または  $R_2$  のどちらかが、X、Y あるいはメチレン鎖中の任意の原子と一つになって環を形成していてもよい。

X および Y は独立して、酸素原子、S(O)p ( $p$  は 0 から 2 の整数を表す。)、NR<sub>4</sub>、CR<sub>5</sub>=CR<sub>6</sub>、CR<sub>7</sub>R<sub>8</sub> あるいは置換されていてもよいフェニレン基を表す。ここで、R<sub>4</sub>、R<sub>5</sub>、R<sub>6</sub>、R<sub>7</sub> および R<sub>8</sub> は独立して、水素原子、低級アルキル基、水酸基、低級アルコキシ基、アミノ基、モノあるいはジ低級アルキル置換アミノ基、カルボキシル基、低級アルコキシカルボニル基、置換されていてもよい芳香環基、あるいは置換されていてもよい複素環基を表す。

Z は芳香環または複素環を表し、低級アルキル基、水酸基、低級アルコキシ基あるいはハロゲンのような置換基を有していてもよい。

$R_3$  は水素原子、置換されていてもよいフェニル基、低級アルキル基（フェニル基、フェノキシ基、ベンジルオキシ基、低級アルコキシ基、アミノ基、モノあるいはジ低級アルキル置換アミノ基、カルボキシル基、あるいは低級アルコキシカルボニル基で置換されていてもよい。）を表す。

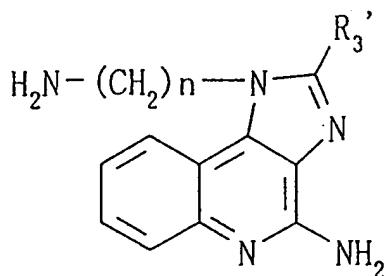
25 g、i および k は独立して 0 から 6 の整数を表し、h、j および l は独立し

て0または1を表し、mは0から5の整数を、nは2から12の整数を表す。

2. 請求の範囲第1項に記載のアミド誘導体を含有する医薬製剤。

3. 下記式IIで示される合成中間体。

5



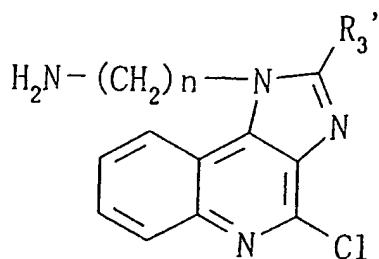
(II)

式II中、R<sub>3'</sub>は、置換されていてもよいフェニル基、低級アルキル基（フェニル基、フェノキシ基、ベンジルオキシ基、低級アルコキシ基、アミノ基、モノあるいはジ低級アルキル置換アミノ基、カルボキシル基、あるいは低級アルコキシカルボニル基で置換されていてもよい。）を表す。

nは2から12の整数を表す。

4. 下記式IIIで示される合成中間体。

15

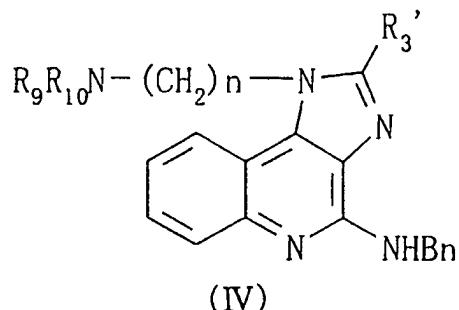


(III)

式III中、R<sub>3'</sub>は、置換されていてもよいフェニル基、低級アルキル基（フェニル基、フェノキシ基、ベンジルオキシ基、低級アルコキシ基、アミノ基、モノあるいはジ低級アルキル置換アミノ基、カルボキシル基、あるいは低級アルコキシカルボニル基で置換されていてもよい。）を表す。

nは2から12の整数を表す。

5. 下記式IVで示される合成中間体。



式IV中、 $R_9$ および $R_{10}$ は、 $R_9$ が水素原子のとき、 $R_{10}$ は、炭素鎖の炭素数1～8で分岐鎖を有していてもよいアルカノイル基、炭素鎖の炭素数1～8で分岐鎖を有していてもよいハロアルカノイル基、炭素鎖の炭素数1～8でベンゼン環上にハロゲン、ニトロあるいはメトキシ置換基を有していてもよいフェニルアルカノイル基、炭素鎖の炭素数1～8でベンゼン環上にハロゲン、ニトロあるいはメトキシ置換基を有していてもよいフェノキシアルカノイル基、炭素鎖の炭素数1～8で分岐鎖を有していてもよいアルコキシカルボニル基、炭素鎖の炭素数1～8で分岐鎖を有していてもよいハロアルコキシカルボニル基、あるいは10炭素鎖の炭素数1～8でベンゼン環上にハロゲン、ニトロあるいはメトキシ置換基を有していてもよいフェニルアルコキシカルボニル基を表す。

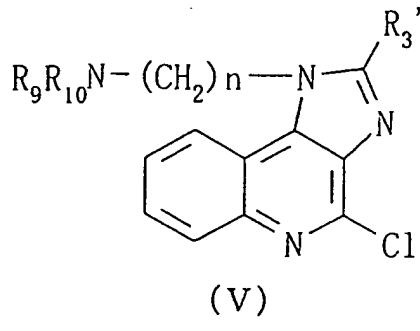
また、 $R_9$ 、 $R_{10}$ が一つになってハロゲン、ニトロあるいはメトキシ置換基を有していてもよい芳香族環状イミドを形成する。

$R_3'$ は、置換されていてもよいフェニル基、低級アルキル基（フェニル基、フェノキシ基、ベンジルオキシ基、低級アルコキシ基、アミノ基、モノあるいはジ低級アルキル置換アミノ基、カルボキシル基、あるいは低級アルコキシカルボニル基で置換されていてもよい。）を表す。

$n$ は2から12の整数を表す。

6. 下記式Vで示される合成中間体。

5



式V中、 $\text{R}_9$ および $\text{R}_{10}$ は、 $\text{R}_9$ が水素原子のとき、 $\text{R}_{10}$ は、炭素鎖の炭素数1～8で分岐鎖を有していてもよいアルカノイル基、炭素鎖の炭素数1～8で分岐鎖を有していてもよいハロアルカノイル基、炭素鎖の炭素数1～8でベンゼン環上にハロゲン、ニトロあるいはメトキシ置換基を有していてもよいフェニルアルカノイル基、炭素鎖の炭素数1～8でベンゼン環上にハロゲン、ニトロあるいはメトキシ置換基を有していてもよいフェノキシアルカノイル基、炭素鎖の炭素数1～8で分岐鎖を有していてもよいアルコキシカルボニル基、炭素鎖の炭素数1～8で分岐鎖を有していてもよいハロアルコキシカルボニル基、あるいは炭素鎖の炭素数1～8でベンゼン環上にハロゲン、ニトロあるいはメトキシ置換基を有していてもよいフェニルアルコキシカルボニル基を表す。

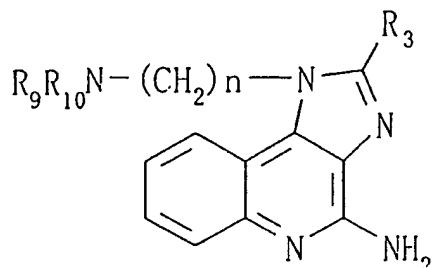
また、 $\text{R}_9$ 、 $\text{R}_{10}$ が一つになってハロゲン、ニトロあるいはメトキシ置換基を有していてもよい芳香族環状イミドを形成する。

$\text{R}_3'$ は、置換されていてもよいフェニル基、低級アルキル基（フェニル基、フェノキシ基、ベンジルオキシ基、低級アルコキシ基、アミノ基、モノあるいはジ低級アルキル置換アミノ基、カルボキシル基、あるいは低級アルコキシカルボニル基で置換されていてもよい。）を表す。

$n$ は2から12の整数を表す。

7. 下記式VIで示される合成中間体。

5



(VI)

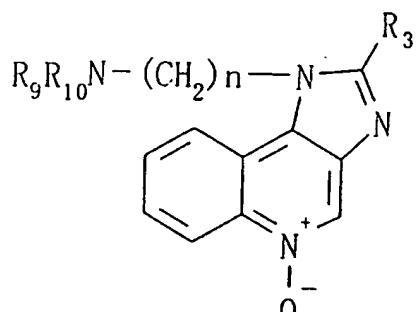
式VI中、 $R_9$ および $R_{10}$ は、 $R_9$ が水素原子のとき、 $R_{10}$ は、炭素鎖の炭素数1～8で分岐鎖を有していてもよいアルカノイル基、炭素鎖の炭素数1～8で分岐鎖を有していてもよいハロアルカノイル基、炭素鎖の炭素数1～8でベンゼン環上にハロゲン、ニトロあるいはメトキシ置換基を有していてもよいフェニルアルカノイル基、炭素鎖の炭素数1～8でベンゼン環上にハロゲン、ニトロあるいはメトキシ置換基を有していてもよいフェノキシアルカノイル基、炭素鎖の炭素数1～8で分岐鎖を有していてもよいアルコキシカルボニル基、炭素鎖の炭素数1～8で分岐鎖を有していてもよいハロアルコキシカルボニル基、あるいは炭素鎖の炭素数1～8でベンゼン環上にハロゲン、ニトロあるいはメトキシ置換基を有していてもよいフェニルアルコキシカルボニル基を表す。

また、 $R_9$ 、 $R_{10}$ が一つになってハロゲン、ニトロあるいはメトキシ置換基を有していてもよい芳香族環状イミドを形成する。

$R_3$ は、水素原子、置換されていてもよいフェニル基、低級アルキル基（フェニル基、フェノキシ基、ベンジルオキシ基、低級アルコキシ基、アミノ基、モノあるいはジ低級アルキル置換アミノ基、カルボキシル基、あるいは低級アルコキシカルボニル基で置換されていてもよい。）を表す。

$n$ は2から12の整数を表す。

8. 下記式VIIで示される合成中間体。



(VII)

式VII中、R<sub>9</sub>およびR<sub>10</sub>は、R<sub>9</sub>が水素原子のとき、R<sub>10</sub>は、炭素鎖の炭

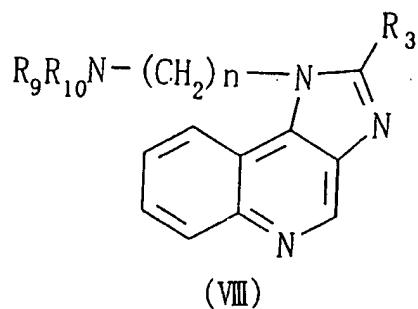
10 素数1～8で分岐鎖を有していてもよいアルカノイル基、炭素鎖の炭素数1～8  
で分岐鎖を有していてもよいハロアルカノイル基、炭素鎖の炭素数1～8でベン  
ゼン環上にハロゲン、ニトロあるいはメトキシ置換基を有していてもよいフェニ  
ルアルカノイル基、炭素鎖の炭素数1～8でベンゼン環上にハロゲン、ニトロあ  
るいはメトキシ置換基を有していてもよいフェノキシアルカノイル基、炭素鎖の  
15 炭素数1～8で分岐鎖を有していてもよいアルコキシカルボニル基、炭素鎖の炭  
素数1～8で分岐鎖を有していてもよいハロアルコキシカルボニル基、あるいは  
炭素鎖の炭素数1～8でベンゼン環上にハロゲン、ニトロあるいはメトキシ置換  
基を有していてもよいフェニルアルコキシカルボニル基を表す。

また、R<sub>9</sub>、R<sub>10</sub>が一つになってハロゲン、ニトロあるいはメトキシ置換基  
20 を有していてもよい芳香族環状イミドを形成する。

R<sub>3</sub>は、水素原子、置換されていてもよいフェニル基、低級アルキル基（フ  
ェニル基、フェノキシ基、ベンジルオキシ基、低級アルコキシ基、アミノ基、モ  
ノあるいはジ低級アルキル置換アミノ基、カルボキシル基、あるいは低級アルコ  
キシカルボニル基で置換されていてもよい。）を表す。

25 nは2から12の整数を表す。

9. 下記式VIIIで示される合成中間体。



式VIII中、 $R_9$ および $R_{10}$ は、 $R_9$ が水素原子のとき、 $R_{10}$ は、炭素鎖の炭素数1～8で分岐鎖を有していてもよいアルカノイル基、炭素鎖の炭素数1～8で分岐鎖を有していてもよいハロアルカノイル基、炭素鎖の炭素数1～8でベニゼン環上にハロゲン、ニトロあるいはメトキシ置換基を有していてもよいフェニルアルカノイル基、炭素鎖の炭素数1～8でベンゼン環上にハロゲン、ニトロあるいはメトキシ置換基を有していてもよいフェノキシアルカノイル基、炭素鎖の炭素数1～8で分岐鎖を有していてもよいアルコキシカルボニル基、炭素鎖の炭素数1～8で分岐鎖を有していてもよいハロアルコキシカルボニル基、あるいは炭素鎖の炭素数1～8でベンゼン環上にハロゲン、ニトロあるいはメトキシ置換基を有していてもよいフェニルアルコキシカルボニル基を表す。

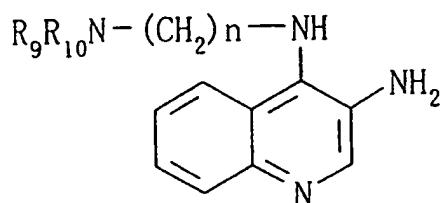
また、 $R_9$ 、 $R_{10}$ が一つになってハロゲン、ニトロあるいはメトキシ置換基を有していてもよい芳香族環状イミドを形成する。

20  $R_3$ は、水素原子、置換されていてもよいフェニル基、低級アルキル基（フェニル基、フェノキシ基、ベンジルオキシ基、低級アルコキシ基、アミノ基、モノあるいはジ低級アルキル置換アミノ基、カルボキシル基、あるいは低級アルコキシカルボニル基で置換されていてもよい。）を表す。

$n$ は2から12の整数を表す。

10. 下記式IXで示される合成中間体。

5



(IX)

式IX中、R<sub>9</sub>およびR<sub>10</sub>は、R<sub>9</sub>が水素原子のとき、R<sub>10</sub>は、炭素鎖の炭素数1～8で分岐鎖を有していてもよいアルカノイル基、炭素鎖の炭素数1～8で分岐鎖を有していてもよいハロアルカノイル基、炭素鎖の炭素数1～8でベンゼン環上にハロゲン、ニトロあるいはメトキシ置換基を有していてもよいフェニルアルカノイル基、炭素鎖の炭素数1～8でベンゼン環上にハロゲン、ニトロあるいはメトキシ置換基を有していてもよいフェノキシアルカノイル基、炭素鎖の炭素数1～8で分岐鎖を有していてもよいアルコキシカルボニル基、炭素鎖の炭素数1～8で分岐鎖を有していてもよいハロアルコキシカルボニル基、あるいは炭素鎖の炭素数1～8でベンゼン環上にハロゲン、ニトロあるいはメトキシ置換基を有していてもよいフェニルアルコキシカルボニル基を表す。また、R<sub>9</sub>、R<sub>10</sub>が一つになってハロゲン、ニトロあるいはメトキシ置換基を有していてもよい芳香族環状イミドを形成する。

nは2から12の整数を表す。

20

**INTERNATIONAL SEARCH REPORT**

International application No.

PCT/JP98/00005

**A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER**  
Int.Cl<sup>6</sup> C07D471/04, 215/46, A61K31/435

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

**B. FIELDS SEARCHED**

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

Int.Cl<sup>6</sup> C07D471/00-471/22, 215/00-215/90, A61K31/435

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)  
CA (STN), REGISTRY (STN), MEDLINE (STN), WPIDS (STN)

**C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT**

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
P, X	JP, 9-208584, A (Terumo Corp.), August 12, 1997 (12. 08. 97), Claims 5 to 8 (Family: none)	3-6
X	JP, 60-123488, A (Riker Lab., Inc.), July 2, 1985 (02. 07. 85),	9, 10
A	Full text & EP, 145340, A1 & AU, 8435402, A & NO, 8404565, A & DK, 8405426, A & ES, 8603477, A & ZA, 8408968, A	1, 2, 7, 8
X	US, 4689338, A (Riler Lab., Inc.), August 25, 1987 (25. 08. 87), Full text & ES, 9103904, A	9, 10
A		1, 2, 7, 8

Further documents are listed in the continuation of Box C.  See patent family annex.

"A"	Special categories of cited documents: document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance	"T"	later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
"E"	earlier document but published on or after the international filing date	"X"	document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
"L"	document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)	"Y"	document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art
"O"	document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means	"&"	document member of the same patent family
"P"	document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed		

Date of the actual completion of the international search  
March 24, 1998 (24. 03. 98)

Date of mailing of the international search report  
April 7, 1998 (07. 04. 98)

Name and mailing address of the ISA/  
Japanese Patent Office

Authorized officer

Faxsimile No.

Telephone No.

## A. 発明の属する分野の分類（国際特許分類（IPC））

Int. Cl<sup>6</sup> C07D 471/04, 215/46, A61K 31/435

## B. 調査を行った分野

調査を行った最小限資料（国際特許分類（IPC））

Int. Cl<sup>6</sup> C07D 471/00-471/22, 215/00-215/90, A61K 31/435

最小限資料以外の資料で調査を行った分野に含まれるもの

国際調査で使用した電子データベース（データベースの名称、調査に使用した用語）

CA(STN), REGISTRY(STN), MEDLINE(STN), WPIDS(STN)

## C. 関連すると認められる文献

引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
P, X	JP, 9-208584, A (テルモ株式会社), 12, 8月, 1997 (12.08.97), 請求項 5-8 (ファミリーなし)	3-6
X	JP, 60-123488, A (Riker Lab., Inc.), 2, 7月, 1985 (02.07.85), 全文, & EP, 145340, A1 & AU, 8435402, A	9,10
A	& NO, 8404565, A & DK, 8405426, A & ES, 8603477, A & ZA, 8408968, A	1,2,7,8
X	US, 4689338, A (Riler Lab., Inc.), 25, 8月, 1987 (25.08.87), 全文, & ES, 9103904, A	9,10
A		1,2,7,8

 C欄の続きにも文献が列挙されている。 パテントファミリーに関する別紙を参照。

## \* 引用文献のカテゴリー

「A」特に関連のある文献ではなく、一般的技術水準を示すもの

「E」先行文献ではあるが、国際出願日以後に公表されたもの

「L」優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行日若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献（理由を付す）

「O」口頭による開示、使用、展示等に言及する文献

「P」国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願

の日の後に公表された文献

「T」国際出願日又は優先日後に公表された文献であって出願と矛盾するものではなく、発明の原理又は理論の理解のために引用するもの

「X」特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明の新規性又は進歩性がないと考えられるもの

「Y」特に関連のある文献であって、当該文献と他の1以上の文献との、当業者にとって自明である組合せによって進歩性がないと考えられるもの

「&amp;」同一パテントファミリー文献

国際調査を完了した日

24. 03. 98

国際調査報告の発送日

07. 04. 98

国際調査機関の名称及び先

日本国特許庁 (ISA/JP)

郵便番号 100-8915

東京都千代田区霞が関三丁目4番3号

特許庁審査官（権限のある職員）

高原 勝太郎

印

印

印

印

電話番号 03-3581-1101 内線 3453